PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg bevacizumaba*.
Jedna bočica od 4 ml sadrži 100 mg bevacizumaba.
Jedna bočica od 16 ml sadrži 400 mg bevacizumaba.
Za preporuke o razrjeđivanju i druga rukovanja lijekom vidjeti dio 6.6.

*Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno DNA tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica od 4 ml sadrži 1,6 mg polisorbata 20.
Jedna bočica od 16 ml sadrži 6,4 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna do žućkasta ili smećkasta opalescentna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alymsys je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Alymsys je u kombinaciji s paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim rakom dojke. Za dodatne informacije o statusu receptora ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) vidjeti dio 5.1.

Alymsys je u kombinaciji s kapecitabinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim rakom dojke za koje se liječenje drugim kemoterapijskim protokolima, uključujući taksane odnosno antracikline, ne smatra primjerenim. Lijekom Alymsys u kombinaciji s kapecitabinom ne smiju se liječiti bolesnici koji su u proteklih 12 mjeseci u okviru adjuvantnog liječenja primali taksane ili antracikline. Za dodatne informacije o statusu HER2 vidjeti dio 5.1.

Alymsys je u kombinaciji s kemoterapijom na bazi spojeva platine indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim rakom pluća nemalih stanica u kojemu histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Alymsys je u kombinaciji s erlotinibom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim, uznapredovalim, metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim rakom pluća nemalih stanica s aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (vidjeti dio 5.1).

Alymsys je u kombinaciji s interferonom alfa-2a indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim rakom bubrežnih stanica.

Alymsys je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika (stadiji IIIB, IIIC i IV prema International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), rakom jajovoda i primarnim peritonealnim rakom (vidjeti dio 5.1).

Alymsys je u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za liječenje odraslih bolesnica s prvim recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Alymsys je u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indiciran za liječenje odraslih bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, rakom jajovoda ili primarnog peritonealnog raka rezistentnih na platinu, koje prethodno nisu primile više od dva kemoterapijska protokola i koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore (vidjeti dio 5.1).

Alymsys je u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom u bolesnica koje ne mogu primiti terapiju platinom indiciran za liječenje odraslih bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Bočica se ne smije tresti.

Alymsys se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Preporučena doza lijeka Alymsys, primijenjenog u obliku intravenske infuzije, iznosi ili 5 mg/kg ili 10 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 2 tjedna, odnosno 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 3 tjedna.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Metastatski rak dojke

Preporučena doza lijeka Alymsys je 10 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 2 tjedna ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 3 tjedna, primijenjeno u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine

Alymsys se primjenjuje uz kemoterapiju na bazi spojeva platine do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Alymsys primjenjuje sam do progresije bolesti.

Preporučena doza lijeka Alymsys je 7,5 mg/kg ili 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Klinička korist u bolesnika koji boluju od raka pluća nemalih stanica dokazana je i uz dozu od 7,5 mg/kg i uz dozu od 15 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka Alymsys s erlotinibom potrebno je provesti testiranje na mutacije EGFR-a. Važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni nalazi.

Preporučena doza lijeka Alymsys kada se primjenjuje kao dodatak erlotinibu je 15 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje lijekom Alymsys uz erlotinib preporučuje se nastaviti do progresije bolesti.

Za informacije o doziranju i načinu primjene erlotiniba pročitajte cjelovite informacije o lijeku za erlotinib.

Uznapredovali i/ili metastatski rak bubrežnih stanica

Preporučena doza lijeka Alymsys je 10 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni rak jajnika, rak jajovoda i primarni peritonealni rak

Prva linija liječenja

Alymsys se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se Alymsys primjenjuje samostalno do progresije bolesti ili najdulje 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno o tome što nastupi prije.

Preporučena doza lijeka Alymsys je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje recidivirajuće bolesti osjetljive na platinu

Alymsys se primjenjuje u kombinaciji s ili karboplatinom i gemcitabinom tijekom 6, a najviše 10 ciklusa, ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom tijekom 6, a najviše 8 ciklusa, nakon čega se Alymsys primjenjuje sam do progresije bolesti. Preporučena doza lijeka Alymsys je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje recidivirajuće bolesti rezistentne na platinu

Alymsys se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih lijekova – paklitakselom, topotekanom (primijenjenim jednom tjedno) ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Preporučena doza lijeka Alymsys je 10 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s topotekanom (koji se daje od 1. do 5. dana svaka 3 tjedna), preporučena doza lijeka Alymsys je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1, ispitivanje MO22224).

Rak cerviksa

Alymsys se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih kemoterapijskih protokola: paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom.

Preporučena doza lijeka Alymsys je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svaka 3 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nema relevantne primjene bevacizumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije liječenja raka kolona, rektuma, dojke, pluća, jajnika, jajovoda, peritoneuma, cerviksa i bubrega.

Način primjene

Alymsys je namijenjen za intravensku primjenu. Početna se doza mora primijeniti u obliku intravenske infuzije tijekom 90 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, drugu je moguće primijeniti tijekom 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese 60-minutnu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tijekom 30 minuta.

Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti u obliku bolusa.

Ne preporučuje se smanjivati dozu zbog nuspojava. Ako je indicirano, liječenje treba ili trajno obustaviti ili privremeno prekinuti, kako je opisano u dijelu 4.4.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Infuzije lijeka Alymsys ne smiju se primjenjivati niti miješati s otopinama glukoze. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Preosjetljivost na produkte stanica jajnika kineskog hrčka ili druga rekombinantna ljudska ili humanizirana protutijela.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka gastrointestinalnih perforacija i perforacija žučnog mjehura tijekom liječenja bevacizumabom. Intraabdominalni upalni proces može biti čimbenik rizika za gastrointestinalne perforacije u bolesnika s metastatskim rakom kolona ili rektuma, stoga je prilikom liječenja takvih bolesnika potreban oprez. Prethodno je zračenje čimbenik rizika za gastrointestinalnu perforaciju u bolesnica koje se bevacizumabom liječe zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka cerviksa, a sve bolesnice s gastrointestinalnom perforacijom prethodno su bile liječene zračenjem. U bolesnika u kojih dođe do gastrointestinalne perforacije liječenje treba trajno obustaviti.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

Bolesnice koje se liječe bevacizumabom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka cerviksa izložene su povećanom riziku od nastanka fistula između rodnice i bilo kojeg dijela gastrointestinalnog trakta (gastrointestinalno-vaginalne fistule). Prethodno zračenje značajan je čimbenik rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule, a sve bolesnice s gastrointestinalno-vaginalnom fistulom prethodno su bile liječene zračenjem. Recidiv raka unutar područja koje je prethodno bilo zračeno dodatan je važan čimbenik rizika za razvoj gastrointestinalno-vaginalne fistule.

Fistule izvan gastrointestinalnog sustava (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe bevacizumabom, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka fistula. Terapiju lijekom Alymsys treba trajno obustaviti u bolesnika s traheoezofagealnom (TE) fistulom ili bilo kojom fistulom stupnja 4 [prema Općim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak SAD-a (NCI-CTCAE v.3)]. Podaci o nastavku primjene lijeka Alymsys u bolesnika s drugim fistulama ograničeni su.

U slučajevima razvoja unutarnje fistule izvan gastrointestinalnog trakta, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka Alymsys.

Komplikacije pri zacjeljivanju rana (vidjeti dio 4.8)

Bevacizumab može imati nepovoljan utjecaj na proces zacjeljivanja rana. Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zacjeljivanju rana, uključujući i komplikacije vezane uz anastomozu, sa smrtnim ishodom. Liječenje se ne smije započinjati barem 28 dana nakon veće operacije ili dok rana od operacije potpuno ne zacijeli. U bolesnika koji su tijekom liječenja imali komplikacije pri zacjeljivanju rana treba privremeno prekinuti liječenje dok rana potpuno ne zacijeli. U slučaju planirane operacije liječenje treba privremeno prekinuti.

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je prijavljen nekrotizirajući fasciitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovo se stanje obično javlja kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju rana, gastrointestinalne perforacije ili nastanka fistule. U bolesnika u kojih se razvije nekrotizirajući fasciitis terapiju lijekom Alymsys treba prekinuti i odmah započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hipertenzija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih bevacizumabom opažena je veća incidencija hipertenzije. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da incidencija hipertenzije vjerojatno ovisi o dozi. Prije početka liječenja lijekom Alymsys postojeću hipertenziju treba odgovarajuće regulirati. Nema informacija o učinku bevacizumaba na bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom u vrijeme početka liječenja.

Općenito se preporučuje tijekom terapije kontrolirati krvni tlak.

U većini slučajeva hipertenzija je bila dobro kontrolirana standardnom antihipertenzivnom terapijom, sukladnom potrebama pojedinog bolesnika. Uporaba diuretika za regulaciju hipertenzije ne preporučuje se u bolesnika koji primaju kemoterapiju na bazi cisplatina. Alymsys treba trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može odgovarajuće kontrolirati antihipertenzivima, ili ako se u bolesnika razvije hipertenzivna kriza ili hipertenzivna encefalopatija.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je zabilježena pojava znakova i simptoma povezanih sa sindromom reverzibilne posteriorne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES), rijetkog neurološkog poremećaja koji se, između ostalih, manifestira sljedećim znakovima i simptomima: napadajima, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, s povezanom hipertenzijom ili bez nje. Dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje snimanjem magnetskom rezonancijom (MR). U bolesnika u kojih se razvije PRES, uz prekid primjene lijeka Alymsys preporučuje se i liječenje specifičnih simptoma uključujući kontrolu hipertenzije. Nije poznata sigurnost pri ponovnom uvođenju bevacizumaba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija (vidjeti dio 4.8)

Kada se liječe bevacizumabom, bolesnici s hipertenzijom mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja proteinurije. Postoje dokazi u prilog tomu da proteinurija svih stupnjeva (NCI-CTCAE v.3) može biti povezana s dozom. Prije početka i tijekom liječenja preporučuje se kontrola proteinurije analizom mokraće s pomoću test-trakica. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) zabilježena je u najviše 1,4 % liječenih bolesnika. Terapiju treba trajno prekinuti u bolesnika koji razviju nefrotski sindrom (NCI-CTCAE v.3).

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim je ispitivanjima učestalost arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkt miokarda (IM), bila viša u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju.

Bolesnici koji primaju bevacizumab zajedno s kemoterapijom i koji u anamnezi imaju arterijsku tromboemboliju, dijabetes ili su stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija tijekom liječenja. Kad se takvi bolesnici liječe lijekom Alymsys, potreban je oprez.

U bolesnika u kojih se razviju arterijske tromboembolijske reakcije, liječenje treba trajno obustaviti.

Venska tromboembolija (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika koji se liječe bevacizumabom postoji rizik za razvoj venskih tromboembolijskih reakcija, uključujući plućnu emboliju.

Bolesnice koje se liječe bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom zbog perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka cerviksa mogu biti izložene povećanom riziku od venskih tromboembolijskih događaja.

Primjenu lijeka Alymsys treba prekinuti u bolesnika s tromboembolijskim reakcijama opasnima po život (stupanj 4), uključujući plućnu emboliju (NCI-CTCAE v.3). Bolesnike s tromboembolijskim reakcijama stupnja ≤3 treba pomno nadzirati (NCI-CTCAE v.3).

Krvarenje

Bolesnici liječeni bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja, a osobito krvarenja povezanog s tumorom. Alymsys valja trajno obustaviti u bolesnika u kojih tijekom liječenja bevacizumabom nastupi krvarenje stupnja 3 ili 4 (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) bili su rutinski isključeni iz kliničkih ispitivanja bevacizumaba na temelju dijagnostičkih snimki ili znakova i simptoma. Zbog toga rizik od krvarenja u SŽS-u u takvih bolesnika nije prospektivno ocijenjen u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi i simptomi krvarenja u SŽS-u te u slučaju intrakranijalnog krvarenja obustaviti liječenje lijekom Alymsys.

Nema podataka o sigurnosnom profilu bevacizumaba u bolesnika s prirođenom hemoragijskom dijatezom, stečenom koagulopatijom niti u bolesnika koji su prije početka liječenja bevacizumabom primali punu dozu antikoagulanasa za liječenje tromboembolije jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga je potreban oprez prije započinjanja liječenja u tih bolesnika. Međutim, bolesnici u kojih se tijekom liječenja razvila venska tromboza nisu imali povećanu stopu krvarenja stupnja 3 ili višeg stupnja pri istodobnom liječenju punom dozom varfarina i lijekom bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Plućno krvarenje / hemoptiza

Bolesnici koji boluju od raka pluća nemalih stanica i liječe se bevacizumabom izloženi su riziku od teškog, a u nekim slučajevima smrtonosnog plućnog krvarenja / hemoptize. Bolesnici koji su nedavno imali plućno krvarenje / hemoptizu (>2,5 ml svježe krvi) ne smiju se liječiti lijekom Alymsys.

Aneurizme i disekcije arterija

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizmi i/ili disekcija arterija. Prije početka primjene lijeka Alymsys potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Kongestivno zatajenje srca (vidjeti dio 4.8)

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene reakcije koje odgovaraju kongestivnom zatajenju srca. Nalazi su se kretali od asimptomatskog smanjenja istisne frakcije lijeve klijetke do simptomatskog kongestivnog zatajenja srca koje je zahtijevalo liječenje ili hospitalizaciju. Potreban je oprez kad se Alymsys primjenjuje u bolesnika s klinički značajnom bolešću srca i krvnih žila, poput postojeće bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca.

Većina bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca imala je metastatski rak dojke te su prethodno liječeni antraciklinima, radioterapijom lijeve strane prsnog koša ili su pak postojali drugi čimbenici rizika za kongestivno zatajenje srca.

U ispitivanju AVF3694g, u bolesnika liječenih antraciklinima koji ranije nisu primali antracikline nije opažena povećana učestalost kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab u odnosu na skupinu koja je liječena samo antraciklinima. Kongestivno zatajenje srca stupnja 3 ili višeg stupnja bilo je nešto češće u bolesnika koji su primali bevacizumab u

kombinaciji s kemoterapijom nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. To se podudara s nalazima u bolesnika iz drugih ispitivanja metastatskoga raka dojke koji nisu istodobno liječeni antraciklinima (NCI-CTCAE v.3) (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija i infekcije (vidjeti dio 4.8)

U bolesnika liječenih nekim mijelotoksičnim kemoterapijskim protokolima u kombinaciji s bevacizumabom su, u usporedbi s primjenom samo kemoterapije, opažene povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda). To je uglavnom uočeno kod kombinacije s terapijama na bazi platine ili taksana u liječenju raka pluća nemalih stanica, metastatskog raka dojke te kod kombinacije s paklitakselom i topotekanom u liječenju perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka cerviksa.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok) / infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.8)

Bolesnici mogu biti izloženi riziku za razvoj infuzijskih reakcija/ reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok). Preporučuje se pomno nadzirati bolesnike za vrijeme i nakon primjene bevacizumaba, kao što je i uobičajeno kod svake infuzijske primjene humaniziranog monoklonskog protutijela. Ako se razvije reakcija, infuziju treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje. Sustavna premedikacija nije potrebna.

Osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8)

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika s rakom liječenih bevacizumabom, od kojih je većina prethodno ili istodobno primala intravenske bisfosfonate, kod čije primjene osteonekroza čeljusti predstavlja poznat rizik. Potreban je oprez kada se Alymsys i intravenski bisfosfonat primjenjuju istodobno ili jedan iza drugoga.

Invazivni stomatološki zahvati također su prepoznati kao čimbenik rizika. Prije započinjanja liječenja lijekom Alymsys treba razmisliti o pregledu zuba i odgovarajućim preventivnim stomatološkim postupcima. U bolesnika koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate po mogućnosti treba izbjegavati invazivne stomatološke zahvate.

Intravitrealna primjena

Alymsys nije namijenjen za intravitrealnu primjenu.

Poremećaji oka

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi i skupine ozbiljnih očnih nuspojava nakon neodobrene intravitrealne primjene bevacizumaba pripremljenog iz bočica odobrenih za intravensku primjenu u bolesnika s rakom. Ti su događaji obuhvaćali infektivni endoftalmitis, intraokularnu upalu poput sterilnog endoftalmitisa, uveitisa i vitritisa, odvajanje mrežnice, kidanje pigmentnog epitela mrežnice, povišen očni tlak, intraokularno krvarenje poput vitrealnog krvarenja ili krvarenja mrežnice te krvarenje konjunktive. Neke od ovih reakcija imale su za posljedicu gubitak vida različitog stupnja, uključujući i trajnu sljepoću.

Sistemski učinci nakon intravitrealne primjene

Nakon intravitrealnog liječenja inhibitorima VEGF-a zabilježeno je smanjenje koncentracije VEGF-a u cirkulaciji. Prijavljene su sistemske nuspojave, uključujući neokularna krvarenja i arterijske tromboembolijske reakcije nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora.

Zatajivanje jajnika / plodnost

Bevacizumab može narušiti plodnost u žena (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8). Stoga kod žena reproduktivne dobi treba razmotriti strategije za očuvanje plodnosti prije početka liječenja bevacizumabom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1,6 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 100 mg/4 ml i 6,4 mg u jednoj bočici od 400 mg/16 ml, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak antineoplastičnih tvari na farmakokinetiku bevacizumaba

Rezultati analiza populacijske farmakokinetike pokazali su da nema klinički značajnih interakcija istodobno primijenjene kemoterapije na farmakokinetiku bevacizumaba. Nije bilo ni statistički ni klinički značajnih razlika u klirensu bevacizumaba između bolesnika koji su primali samo bevacizumab i bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a, erlotinibom ili kemoterapeuticima (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapecitabin, doksorubicin ili cisplatin/gemcitabin).

Učinak bevacizumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastičnih tvari

Nije primijećena klinički značajna interakcija bevacizumaba na farmakokinetiku istodobno primijenjenog interferona alfa 2a, erlotiniba (i njegova aktivnog metabolita OSI-420) ni kemoterapeutika irinotekana (i njegova aktivnog metabolita SN38), kapecitabina, oksaliplatina (što je utvrđeno određivanjem slobodne platine i ukupne platine) i cisplatina. Ne mogu se donijeti zaključci o utjecaju bevacizumaba na farmakokinetiku gemcitabina.

Kombinacija bevacizumaba i sunitinib-malata

U dvama kliničkim ispitivanjima metastatskog karcinoma bubrežnih stanica u 7 od 19 bolesnika liječenih kombinacijom bevacizumaba (10 mg/kg svaka dva tjedna) i sunitinib-malata (50 mg dnevno) prijavljena je mikroangiopatska hemolitička anemija (MAHA).

MAHA je hemolitički poremećaj koji se može manifestirati fragmentacijom eritrocita, anemijom i trombocitopenijom. Uz to su u nekih od ovih bolesnika opaženi hipertenzija (uključujući hipertenzivne krize), povišena razina kreatinina i neurološki simptomi. Sve su nuspojave bile reverzibilne po prestanku liječenja bevacizumabom i sunitinib-malatom (vidjeti *Hipertenzija, Proteinurija* i Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije u dijelu 4.4).

Kombinacija s kemoterapijom na bazi platine ili taksana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)

Povećane stope teške neutropenije, febrilne neutropenije te infekcije praćene teškom neutropenijom ili bez nje (s nekoliko smrtnih ishoda) opažene su većinom u bolesnika koji su primali kemoterapiju na bazi platinskog spoja ili taksana u liječenju raka pluća nemalih stanica i metastatskog raka dojke.

Radioterapija

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost istodobne primjene radioterapije i bevacizumaba.

Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska protutijela s djelovanjem na EGFR u liječenju metastatskog raka kolona ili rektuma ne smiju se primjenjivati u kombinaciji s kemoterapijom koja uključuje bevacizumab. Rezultati randomiziranih ispitivanja faze III PACCE i CAIRO-2 u bolesnika s metastatskim rakom kolona ili rektuma ukazuju na to da je primjena monoklonskih protutijela protiv EGFR-a panitumumaba i cetuksimaba u kombinaciji s kemoterapijom i bevacizumabom povezana s

kraćim preživljenjem bez progresije bolesti i/ili ukupnim preživljenjem te s povećanom toksičnošću u usporedbi s primjenom samo bevacizumaba i kemoterapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom (i do 6 mjeseci) nakon liječenja.

Trudnoća

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni bevacizumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Poznato je da molekule IgG-a mogu proći kroz posteljicu, a pretpostavlja se da bevacizumab može spriječiti angiogenezu u fetusa te se stoga sumnja da bi mogao izazvati teške urođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa u žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim kemoterapeuticima (vidjeti dio 4.8). Alymsys je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bevacizumab u majčino mlijeko. Budući da se majčin IgG izlučuje u mlijeko, a bevacizumab može naškoditi rastu i razvoju djeteta (vidjeti dio 5.3), žene trebaju prestati dojiti za vrijeme liječenja te ne smiju dojiti najmanje šest mjeseci nakon posljednje doze bevacizumaba.

Plodnost

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedena na životinjama pokazala su da bevacizumab može imati štetan učinak na žensku plodnost (vidjeti dio 5.3). U okviru ispitivanja faze III adjuvantnog liječenja bolesnika s rakom kolona, u podispitivanju žena u predmenopauzi pokazala se veća učestalost novih slučajeva zatajivanja jajnika u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na kontrolnu skupinu. Nakon prekida liječenja bevacizumabom, u većine se ispitanica funkcija jajnika oporavila. Nisu poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bevacizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri primjeni bevacizumaba prijavljene su somnolencija i sinkopa (vidjeti tablicu 1 u dijelu 4.8). Ako bolesnici imaju simptome koji im djeluju na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, mora ih se upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan sigurnosni profil bevacizumaba temelji se na podacima prikupljenima u više od 5700 bolesnika s raznim malignim bolestima, koji su u kliničkim ispitivanjima uglavnom primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom.

Najozbiljnije nuspojave bile su:

- gastrointestinalne perforacije (vidjeti dio 4.4)
- krvarenje, uključujući plućno krvarenje / hemoptizu, koje je češće u bolesnika koji boluju od raka pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.4)
- arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4).

Najčešće zabilježene nuspojave u svim kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali bevacizumab bile su hipertenzija, umor ili astenija, proljev i bol u abdomenu.

Analize kliničkih podataka o sigurnosti primjene upućuju na to da pojava hipertenzije i proteinurije tijekom liječenja bevacizumabom vjerojatno ovisi o dozi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u ovom dijelu mogu se svrstati u sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U tablicama 1 i 2 navedene su nuspojave povezane s primjenom bevacizumaba u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima u većem broju indikacija, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

U tablici 1 navedene su sve nuspojave prema učestalosti za koje je utvrđena uzročno-posljedična povezanost s primjenom bevacizumaba:

- usporedbom njihove incidencije u pojedinim ispitivanim skupinama u kliničkim ispitivanjima (s razlikom od barem 10 % u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stupnja 1 – 5 prema NCI-CTCAE ili s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu za nuspojave stupnja 3 – 5 prema NCI-CTCAE)
- iz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja
- iz spontanih prijava
- iz epidemioloških ispitivanja odnosno neintervencijskih ili opservacijskih ispitivanja
- ili ocjenom izvješća o pojedinačnim slučajevima.

U tablici 2 navedene su učestalosti teških nuspojava. Teške nuspojave definirane su kao štetne reakcije s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima za reakcije stupnja 3 – 5 prema NCI-CTCAE. U tablicu 2 uključene su i one nuspojave koje nositelj odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključene su u tablice 1 i 2 (kako je odgovarajuće). Dodatne informacije o tim nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet nalaze se u tablici 3.

U sljedećim su tablicama nuspojave razvrstane u odgovarajuću kategoriju učestalosti na osnovu najveće zabilježene incidencije u bilo kojoj indikaciji.

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neke od nuspojava su nuspojave koje se često javljaju uz kemoterapiju, no bevacizumab može pogoršati te nuspojave kada se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima. Primjeri uključuju sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije kod primjene u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili kapecitabinom, perifernu senzornu neuropatiju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom ili oksaliplatinom, poremećaje noktiju ili alopeciju kod primjene u kombinaciji s paklitakselom te paronihiju kod primjene u kombinaciji s erlotinibom.

Tablica 1. Nuspojave prema učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		sepsa, apsces[b,d], celulitis, infekcija, infekcija mokraćnih putova		nekrotizirajući fasciitis[a]		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija[b], trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost, infuzijske reakcije[a,b,d]		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija	dehidracija				
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija[b] dizartrija, glavobolja, disguezija	cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija		sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije [a,b,d]	hipertenzivna encefalopatija[a]	
Poremećaji oka	poremećaj oka, pojačano suzenje					
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca[b,d] supraventrikularna tahikardija				
Krvožilni poremećaji	hipertenzija[b, d], tromboembolija (venska)[b,d]	tromboembolija (arterijska)[b,d], krvarenje[b,d], duboka venska tromboza				bubrežna trombotska mikroangiopatija[a,b], hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula[a], aneurizme i disekcije arterije

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja, rinitis, epistaksa, kašalj	plućno krvarenje / hemoptiza[b,d], plućna embolija, hipoksija, disfonija[a]				plućna hipertenzija[a], perforacija nosnog septuma[a]
Poremećaji probavnog sustava	rektalno krvarenje, stomatitis, konstipacija, proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	gastrointestinalna perforacija[b,d], perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula[d,e], gastrointestinalni poremećaj, proktalgija				gastrointestinalni ulkus[a]
Poremećaji jetre i žuči						perforacija žučnog mjehura[a,b]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	komplikacije pri zacjeljivanju rana[b,d], eksfolijativni dermatitis, suha koža, promjena boje kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija	fistula[b,d], mišićna slabost, bol u leđima				osteonekroza čeljusti[a,b], osteonekroza koja ne zahvaća čeljust[a,f]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija[b,d]					
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	zatajivanje jajnika[b,c,d]	bol u zdjelici				
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji						poremećaji fetusa[a,b]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor, pireksija, bol, upala sluznice	letargija				

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Pretrage	smanjenje težine					

Za događaje koji su zabilježeni kao nuspojave u kliničkim ispitivanjima svih stupnjeva težine i stupnja težine 3 – 5, prijavljena je najveća učestalost zabilježena u bolesnika. Podaci nisu usklađeni s obzirom na različito trajanje liječenja.

[a]Za dodatne informacije vidjeti tablicu 3 „Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet".
[b]Pojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije).
[c]Na temelju podataka iz podispitivanja u okviru ispitivanja NSABP C-08 s 295 bolesnica.
[d]Za dodatne informacije vidjeti dio „Opis odabranih ozbiljnih nuspojava" u nastavku.
[e]U kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rektovaginalne fistule.
[f]Zabilježena samo u pedijatrijskoj populaciji.

Tablica 2. Teške nuspojave prema učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		sepsa, celulitis, apsces[a,b], infekcija, infekcija mokraćnih putova				nekrotizirajući fasciitis[c]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, leukopenija, neutropenija[a], trombocitopenija	anemija, limfopenija				
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost, infuzijske reakcije [a,b,c]		anafilaktički šok		
Poremećaji metabolizma i prehrane		dehidracija, hiponatrijemija				
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija[a]	cerebrovaskularni incident, sinkopa, somnolencija, glavobolja				sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije[a,b,c], hipertenzivna encefalopatija[c]
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca[a,b], supraventrikularna tahikardija				

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Krvožilni poremećaji	hipertenzija[a,b]	tromboembolija (arterijska)[a,b], krvarenje[a,b], tromboembolija (venska)[a,b], duboka venska tromboza				bubrežna trombotska mikroangiopatija[b,c], hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula[c], aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		plućno krvarenje / hemoptiza[a,b], plućna embolija, epistaksa, dispneja, hipoksija				plućna hipertenzija[c], perforacija nosnog septuma[c]
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	perforacija crijeva, ileus, opstrukcija crijeva, rektovaginalna fistula[c,d], gastrointestinalni poremećaj, stomatitis, proktalgija				gastrointestinalna perforacija[a,b], gastrointestinalni ulkus[c], rektalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči						perforacija žučnog mjehura[b,c]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		komplikacije pri zacjeljivanju rana[a,b], sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		fistula[a,b], mialgija, artralgija, mišićna slabost, bol u leđima				osteonekroza čeljusti[b,c]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija[a,b]				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bol u zdjelici				zatajivanje jajnika[a,b]
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji						poremećaji fetusa[a,c]

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznata učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor	bol, letargija, upala sluznice				

U tablici 2 navedene su učestalosti teških nuspojava. Teške nuspojave definirane su kao štetne reakcije s razlikom od barem 2 % u odnosu na kontrolnu skupinu u kliničkim ispitivanjima za reakcije stupnja 3 – 5 prema NCI-CTCAE.
U tablicu 2 uključene su i one nuspojave koje nositelj odobrenja smatra klinički značajnima ili teškima. Te su klinički značajne nuspojave bile prijavljene u kliničkim ispitivanjima, ali nuspojave stupnja 3 – 5 nisu prešle zadani prag od barem 2 % razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Tablica 2 također uključuje klinički značajne nuspojave zabilježene samo nakon stavljanja lijeka u promet pa njihova učestalost i stupanj prema NCI-CTCAE nisu poznati. Te su klinički značajne nuspojave zato u tablici 2 uključene u stupac „Nepoznata učestalost".
[a]Pojmovi označavaju skup događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne pojedinačno stanje ili preferirani termin prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA). Ovaj skup medicinskih pojmova može imati istu patofiziološku podlogu (npr. arterijske tromboembolijske reakcije uključuju cerebrovaskularni incident, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije).
[b]Za dodatne informacije vidjeti dio „Dodatne informacije o odabranim ozbiljnim nuspojavama" u nastavku.
[c]Za dodatne informacije vidjeti tablicu 3 „Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet".
[d]U kategoriji gastrointestinalno-vaginalnih fistula najčešće su rektovaginalne fistule.

Opis odabranih ozbiljnih nuspojava

Gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.4)

Bevacizumab se povezuje s ozbiljnim slučajevima gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalne perforacije u kliničkim su ispitivanjima prijavljene s incidencijom manjom od 1 % u bolesnika s neskvamoznim rakom pluća nemalih stanica, najviše 1,3 % u bolesnika s metastatskim rakom dojke, najviše 2,0 % u bolesnika s metastatskim rakom bubrežnih stanica ili bolesnica s rakom jajnika te u najviše 2,7 % (uključujući gastrointestinalne fistule i apsces) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom. U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (ispitivanje GOG-0240) gastrointestinalne perforacije (svih stupnjeva) prijavljene su u 3,2 % bolesnica, a u svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice.

Pojava tih događaja razlikovala se po obilježjima i težini, u rasponu od slobodnog zraka vidljivog na rendgenskoj snimci abdomena, koji nije trebalo liječiti, do perforacije crijeva s razvojem abdominalnog apscesa i smrtnim ishodom. U nekim slučajevima bila je prisutna otprije postojeća intraabdominalna upala, uzrokovana ulkusom želuca, nekrozom tumora, divertikulitisom ili kolitisom povezanim s kemoterapijom.

Smrtni je ishod prijavljen u približno trećine ozbiljnih slučajeva gastrointestinalnih perforacija, što predstavlja između 0,2 % i 1 % svih bolesnika liječenih bevacizumabom.

U kliničkim ispitivanjima bevacizumabom prijavljena incidencija gastrointestinalnih fistula (svih stupnjeva) iznosila je do 2 % u bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom i rakom jajnika, no one su prijavljene manje često i u bolesnika s drugim oblicima raka.

Gastrointestinalno-vaginalne fistule u ispitivanju GOG-0240

U ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa incidencija gastrointestinalno-vaginalnih fistula iznosila je 8,3 % u bolesnica liječenih bevacizumabom te 0,9 % u kontrolnoj skupini, a u svih njih prethodno je provedeno zračenje zdjelice. Učestalost gastrointestinalno-vaginalnih fistula u skupini liječenoj bevacizumabom + kemoterapijom bila je viša u bolesnica s recidivom unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (16,7 %) nego u onih koje prethodno nisu primale zračenje i/ili onih bez recidiva unutar područja koje je prethodno bilo zračeno (3,6 %). Odgovarajuća učestalost u kontrolnoj skupini koja je primala samo kemoterapiju iznosila je 1,1 % odnosno 0,8 %. Bolesnice u kojih se pojave gastrointestinalno-vaginalne fistule mogu imati i opstrukciju crijeva, što može zahtijevati kiruršku intervenciju kao i izvođenje preusmjeravajućih stoma.

Fistule izvan gastrointestinalnog sustava (vidjeti dio 4.4)

Primjena bevacizumaba povezuje se s ozbiljnim slučajevima fistula, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom.

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (ispitivanje GOG-240), fistule izvan gastrointestinalnog sustava i to vaginalne, vezikalne ili fistule u ženskom genitalnom traktu prijavljene su u 1,8 % bolesnica liječenih bevacizumabom te u 1,4 % bolesnica u kontrolnoj skupini.

U ispitivanjima u raznim indikacijama manje često ($\geq$ 0,1 % i < 1 %) prijavljene su fistule u dijelovima tijela izvan gastrointestinalnog trakta (npr. bronhopleuralne i bilijarne fistule). Fistule su prijavljene i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Fistule su prijavljene u različitim razdobljima tijekom liječenja, od prvog tjedna do više od godine dana nakon početka primjene bevacizumaba, ali se većina njih pojavila u prvih 6 mjeseci liječenja.

Zacjeljivanje rana (vidjeti dio 4.4)

Budući da bevacizumab može nepovoljno utjecati na zacjeljivanje rana, bolesnici koji su bili podvrgnuti opsežnijoj operaciji u prethodnih 28 dana nisu bili uključeni u klinička ispitivanja faze III.

U kliničkim ispitivanjima u indikaciji metastatskog karcinoma kolona ili rektuma nije zabilježen povećan rizik od postoperativnog krvarenja ni komplikacija pri zacjeljivanju rana u bolesnika koji su bili podvrgnuti većem kirurškom zahvatu od 28 do 60 dana prije početka liječenja bevacizumabom. Zabilježena je povećana incidencija postoperativnog krvarenja ili komplikacija pri zacjeljivanju rana unutar 60 dana od većeg kirurškog zahvata ako je bolesnik primao bevacizumab u vrijeme zahvata. Incidencija je varirala između 10 % (4/40) i 20 % (3/15).

Prijavljene su ozbiljne komplikacije pri zacjeljivanju rana, uključujući anastomotske komplikacije, od kojih su neke imale smrtni ishod.

U ispitivanjima lokalno recidivirajućeg i metastatskog raka dojke komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3 – 5 primijećene su u 1,1 % bolesnika koji su primali bevacizumab, u usporedbi s 0,9 % bolesnika u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

U kliničkim ispitivanjima raka jajnika komplikacije pri zacjeljivanju rana stupnja 3 – 5 zabilježene su u 1,8 % bolesnica u skupini koja je primala bevacizumab u odnosu na 0,1 % u kontrolnoj skupini (NCI-CTCAE v.3).

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima, osim u ispitivanju JO25567, ukupna incidencija hipertenzije (svih stupnjeva) dosezala je do 42,1 % u skupinama čije je liječenje uključivalo bevacizumab, u usporedbi s najviše 14 % u kontrolnim skupinama. Ukupna incidencija hipertenzije stupnja 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijima u bolesnika koji su primali bevacizumab kretala se od 0,4 % do 17,9 %. Hipertenzija stupnja 4 (hipertenzivna kriza) nastupila je u najviše 1,0 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s najviše 0,2 % bolesnika liječenih samo tom istom kemoterapijom.

U ispitivanju JO25567 hipertenzija svih stupnjeva primijećena je u 77,3 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s erlotinibom kao prvu liniju liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u usporedbi s 14,3 % bolesnika liječenih samo erlotinibom. Hipertenzija stupnja 3 zabilježena je u 60,0 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s erlotinibom u usporedbi s 11,7 % bolesnika liječenih samo erlotinibom. Nisu zabilježeni slučajevi hipertenzije stupnja 4 ili 5.

Hipertenzija se u načelu dobro kontrolirala primjenom oralnih antihipertenziva poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretika i blokatora kalcijskih kanala. Rijetko je došlo do prekida liječenja bevacizumabom ili hospitalizacije.

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi hipertenzivne encefalopatije, od kojih su neki imali smrtan ishod.

Rizik od hipertenzije vezane uz bevacizumab nije bio u korelaciji s bolesnikovim karakteristikama na početku liječenja, osnovnom bolešću ni popratnom terapijom.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (vidjeti dio 4.4)

U bolesnika liječenih bevacizumabom rijetko je prijavljena pojava znakova i simptoma povezanih s PRES-om, rijetkim neurološkim poremećajem. On se može manifestirati napadajima, glavoboljom, promjenom psihičkog stanja, poremećajem vida ili kortikalnim sljepilom, s povezanom hipertenzijom ili bez nje. Kliničke manifestacije PRES-a često su nespecifične pa stoga dijagnozu PRES-a treba potvrditi snimanjem mozga, najbolje MR-om.

U bolesnika u kojih se razvije PRES, uz obustavu bevacizumaba preporučuje se rano prepoznavanje simptoma i brzo liječenje specifičnih simptoma, uključujući kontrolu hipertenzije (ako je sindrom povezan s teškom neliječenom hipertenzijom). Simptomi se obično povlače ili poboljšavaju u roku od nekoliko dana nakon prekida liječenja, iako su neki bolesnici imali neke neurološke posljedice. Nije poznata sigurnost pri ponovnom uvođenju bevacizumaba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno ukupno 8 slučajeva PRES-a. U dva od tih osam slučajeva nije bilo radiološke potvrde MR-om.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim je ispitivanjima proteinurija prijavljena u između 0,7 % i 54,7 % bolesnika koji su primali bevacizumab.

Težina proteinurije kretala se od klinički asimptomatske, kratkotrajne proteinurije u tragovima do nefrotskog sindroma, no u najvećem broju slučajeva radilo se o proteinuriji stupnja 1 (NCI-CTCAE v.3). Proteinurija stupnja 3 prijavljena je u najviše 10,9 % liječenih bolesnika. Proteinurija stupnja 4 (nefrotski sindrom) zabilježena je u najviše 1,4 % liječenih bolesnika. Prije početka liječenja lijekom Alymsys preporučuje se testiranje na proteinuriju. U većini kliničkih ispitivanja razine proteina u mokraći ≥ 2 g / 24 h dovele su do prekida primjene bevacizumaba dok se razina nije vratila na < 2 g / 24 h.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna incidencija reakcija krvarenja stupnja 3 – 5 prema NCI-CTCAE v.3 iznosila je od 0,4 % do 6,9 % u bolesnika liječenih bevacizumabom u odnosu na najviše 4,5 % u bolesnika u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (ispitivanje GOG-0240) prijavljene su reakcije krvarenja stupnja 3 – 5 u do 8,3 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u usporedbi s do 4,6 % bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Reakcije krvarenja opažene u kliničkim ispitivanjima odnosile su se uglavnom na krvarenja povezana s tumorom (vidjeti u daljnjem tekstu) i manja mukokutana krvarenja (npr. epistaksu).

Krvarenje povezano s tumorom (vidjeti dio 4.4)

Jako ili masivno plućno krvarenje / hemoptiza opaženo je ponajprije u ispitivanjima provedenima u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC-om). Mogući čimbenici rizika obuhvaćaju histološki tip tumora skvamoznih stanica, liječenje antireumatskim/protuupalnim lijekovima, liječenje antikoagulansima, prethodnu radioterapiju, terapiju bevacizumabom, anamnezu ateroskleroze te središnju lokalizaciju i kavitacije tumora prije ili tijekom liječenja. Jedine varijable koje su pokazale statistički značajne korelacije s krvarenjem su terapija bevacizumabom i histologija skvamoznih stanica. Bolesnici koji su imali NSCLC s poznatom histologijom skvamoznih stanica ili NSCLC mješovitog staničnog tipa s prevladavajućom histologijom skvamoznih stanica nisu bili uključeni u daljnja ispitivanja faze III, dok su bolesnici s tumorom nepoznate histologije bili uključeni.

U bolesnika s rakom pluća nemalih stanica, osim u slučaju prevladavajuće histologije skvamoznih stanica, krvarenja svih stupnjeva zabilježena su s učestalošću do 9,3 % kada su liječeni bevacizumabom i kemoterapijom, u usporedbi s najviše 5 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Krvarenja stupnja 3 – 5 opažena su u do 2,3 % bolesnika liječenih kombinacijom kemoterapije i bevacizumaba u usporedbi s < 1 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom (NCI-CTCAE v.3). Jako ili masivno plućno krvarenje / hemoptiza može nastupiti iznenada, a do dvije trećine slučajeva ozbiljnog plućnog krvarenja imalo je smrtni ishod.

Za krvarenja u probavnom sustavu prijavljena u bolesnika s kolorektalnim rakom, uključujući krvarenje iz rektuma i melenu, ocijenjeno je da se radi o krvarenjima povezanima s tumorom.

Krvarenja povezana s tumorom rijetko su primijećena i kod drugih vrsta tumora i drugih sijela, uključujući slučajeve krvarenja u središnjem živčanom sustavu u bolesnika s metastazama u SŽS-u (vidjeti dio 4.4).

Incidencija krvarenja u SŽS-u u bolesnika s neliječenim metastazama u SŽS-u koji su primali bevacizumab nije prospektivno ocijenjena u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. U eksploracijskoj retrospektivnoj analizi podataka iz 13 završenih randomiziranih ispitivanja u bolesnika s različitim vrstama tumora, 3 bolesnika od njih 91 (3,3 %) s metastazama na mozgu imala su krvarenja u SŽS-u (svi stupnja 4) kada su liječeni bevacizumabom, u usporedbi s 1 bolesnikom (stupanj 5) od njih 96 (1 %) koji nisu bili izloženi bevacizumabu. U dva kasnija ispitivanja u bolesnika s liječenim metastazama na mozgu (koja su obuhvaćala približno 800 bolesnika) u vrijeme međuanalize sigurnosti primjene u 83 bolesnika liječenih bevacizumabom prijavljen je jedan slučaj krvarenja u SŽS-u stupnja 2 (1,2 %) (NCI-CTCAE v.3).

U svim je kliničkim ispitivanjima krvarenje u kožu i sluznice zabilježeno u do 50 % bolesnika liječenih bevacizumabom. Najčešće se radilo o epistaksi stupnja 1 prema NCI-CTCAE v.3 koja je trajala manje od 5 minuta i povukla se bez medicinske intervencije te nije zahtijevala promjene u režimu liječenja bevacizumabom. Klinički podaci o sigurnosti primjene upućuju na to da bi incidencija manjih mukokutanih krvarenja (npr. epistaksa) mogla ovisiti o dozi.

Bilo je i manje čestih slučajeva blažeg mukokutanog krvarenja na drugim mjestima, poput krvarenja iz desni ili vaginalnog krvarenja.

Tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

Arterijska tromboembolija

U bolesnika liječenih bevacizumabom u svim je indikacijama opažena povećana incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente, infarkt miokarda, tranzitorne ishemijske atake i druge arterijske tromboembolijske reakcije.

U kliničkim je ispitivanjima ukupna incidencija arterijskih tromboembolijskih reakcija dosezala do 3,8 % u skupinama čija je terapija obuhvaćala bevacizumab te do 2,1 % u kontrolnim skupinama liječenima kemoterapijom. Smrtni je ishod prijavljen u 0,8 % bolesnika koji su primali bevacizumab u usporedbi s 0,5 % bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Cerebrovaskularni incidenti (uključujući i tranzitorne ishemijske atake) prijavljeni su u najviše 2,7 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na najviše 0,5 % bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Infarkt miokarda prijavljen je u najviše 1,4 % bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom u usporedbi s najviše 0,7 % bolesnika liječenih samo kemoterapijom.

U jedno kliničko ispitivanje AVF2192g, u kojem se bevacizumab ispitivao u kombinaciji s 5-fluorouracilom / folatnom kiselinom, uključeni su bolesnici s metastatskim kolorektalnim rakom koji nisu bili kandidati za liječenje irinotekanom. U tom su ispitivanju arterijske tromboembolijske reakcije opažene u 11 % (11/100) bolesnika u usporedbi s 5,8 % (6/104) u kontrolnoj skupini liječenoj kemoterapijom.

Venska tromboembolija

Incidencija venskih tromboembolijskih reakcija u kliničkim ispitivanjima bila je slična u bolesnika koji su primali bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom i bolesnika u kontrolnoj skupini koji su primali samo kemoterapiju. Venske tromboembolijske reakcije uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i tromboflebitis.

U kliničkim ispitivanjima u svim indikacijama ukupna se incidencija venskih tromboembolijskih reakcija kretala od 2,8 % do 17,3 % u bolesnika liječenih bevacizumabom te od 3,2 % do 15,6 % u kontrolnim skupinama.

Venske tromboembolijske reakcije stupnja 3 – 5 (NCI-CTCAE v.3) prijavljene su u najviše 7,8 % bolesnika liječenih kemoterapijom i bevacizumabom u usporedbi s 4,9 % u bolesnika liječenih samo kemoterapijom (u svim indikacijama osim perzistentnog, recidivirajućeg ili metastatskog raka cerviksa).

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), venski tromboembolijski događaji stupnja 3 – 5 prijavljeni su u do 15,6 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom u usporedbi s do 7,0 % bolesnica liječenih paklitakselom i cisplatinom.

Bolesnici koji su imali vensku tromboembolijsku reakciju mogu biti izloženi većem riziku od recidiva ako prime bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom nego ako prime samo kemoterapiju.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima bevacizumaba kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u svim dosad ispitivanim onkološkim indikacijama, no najčešće se javljalo u bolesnika s metastatskim rakom dojke. U četiri ispitivanja faze III (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u bolesnika s metastatskim rakom dojke, kongestivno zatajenje srca stupnja 3 ili višeg stupnja (NCI-CTCAE v.3) prijavljeno je u do 3,5 % bolesnika liječenih bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, u usporedbi s

0,9 % bolesnika u kontrolnim skupinama. U bolesnika iz ispitivanja AVF3694g koji su primali antracikline zajedno s bevacizumabom, incidencija kongestivnog zatajenja srca stupnja 3 ili višeg stupnja bila je i u skupini na bevacizumabu i u kontrolnoj skupini slična incidenciji u drugim ispitivanjima metastatskog raka dojke: 2,9 % u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab i 0 % u skupini koja je primala antraciklin i placebo. Nadalje, u ispitivanju AVF3694g incidencija kongestivnog zatajenja srca bilo kojeg stupnja bila je podjednaka u skupini koja je primala antraciklin + bevacizumab (6,2 %) i skupini koja je primala antraciklin + placebo (6,0 %).

U većine bolesnika koji su za vrijeme kliničkog ispitivanja metastatskog raka dojke razvili kongestivno zatajenje srca nakon odgovarajućeg liječenja došlo je do poboljšanja simptoma i/ili poboljšanja funkcije lijeve klijetke.

U većini kliničkih ispitivanja bevacizumaba bili su isključeni bolesnici s već postojećim kongestivnim zatajenjem srca stupnjeva II – IV prema NYHA-i (engl. *New York Heart Association*, hrv. Njujorško udruženje za srce). Stoga nisu dostupne informacije o riziku od kongestivnog zatajenja srca u ovoj populaciji.

Prethodna izloženost antraciklinima i/ili zračenje stijenke prsnog koša mogući su čimbenici rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca.

Opažena je povećana incidencija kongestivnog zatajenja srca u kliničkom ispitivanju bolesnika s difuznim velikostaničnim limfomom B-limfocita kada su primali bevacizumab s doksorubicinom u kumulativnoj dozi višoj od 300 mg/m^2. U tom je kliničkom ispitivanju faze III uspoređeno liječenje kombinacijom rituksimab/ciklofosfamid/doksorubicin/vinkristin/prednizon (R-CHOP) uz bevacizumab s protokolom R-CHOP bez bevacizumaba. Dok je incidencija kongestivnog zatajenja srca u obje skupine bila viša od one zabilježene kod liječenja doksorubicinom, stopa je bila veća u skupini koja je primala R-CHOP uz bevacizumab. Ovi rezultati upućuju na potrebu pomnog kliničkog nadzora uz odgovarajuću procjenu srčane funkcije u bolesnika izloženih kumulativnim dozama doksorubicina većima od 300 mg/m^2 u kombinaciji s bevacizumabom.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok) / infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4 i *Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet* u daljnjem tekstu)

U nekim su kliničkim ispitivanjima anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije prijavljene češće u bolesnika koji su u kombinaciji s kemoterapijom primali bevacizumab nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju. Incidencija ovih reakcija u pojedinim kliničkim ispitivanjima bevacizumaba bila je česta (do 5 % u bolesnika liječenih bevacizumabom).

Infekcije

U kliničkom ispitivanju u bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom cerviksa (ispitivanje GOG-0240), infekcije stupnja 3 – 5 prijavljene su u do 24 % bolesnica liječenih bevacizumabom u kombinaciji s paklitakselom i topotekanom u usporedbi s do 13 % bolesnica liječenih paklitakselom i topotekanom.

Zatajenje jajnika / plodnost (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

U ispitivanju NSABP C-08, ispitivanju faze III adjuvantnog liječenja bevacizumabom bolesnika s rakom kolona, u 295 žena u predmenopauzi ispitana je incidencija novih slučajeva zatajenja jajnika, definiranih kao amenoreja u trajanju od tri mjeseca ili više, razina FSH $\geq$ 30 mIU/ml te negativan serumski β-HCG test na trudnoću. Novi slučajevi zatajenja jajnika prijavljeni su u 2,6 % bolesnica u skupini mFOLFOX-6 u usporedbi s 39 % njih u skupini mFOLFOX-6 + bevacizumab. Nakon prekida liječenja bevacizumabom funkcija jajnika oporavila se u 86,2 % tih žena koje je bilo moguće ocijeniti. Nisu poznati dugoročni učinci liječenja bevacizumabom na plodnost.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Smanjen broj neutrofila, smanjen broj leukocita i prisutnost proteina u mokraći mogu biti povezani s liječenjem bevacizumabom.

Sljedeća odstupanja laboratorijskih nalaza stupnja 3 i 4 (NCI-CTCAE v.3) u svim su se kliničkim ispitivanjima javljala s razlikom od najmanje 2 % između bolesnika liječenih bevacizumabom i odgovarajućih kontrolnih skupina: hiperglikemija, snižena razina hemoglobina, hipokalijemija, hiponatrijemija, smanjen broj leukocita, povišena vrijednost INR-a (internacionalni normalizirani omjer).

Klinička su ispitivanja pokazala da su prolazna povećanja serumske razine kreatinina (u rasponu od 1,5 do 1,9 puta iznad početne vrijednosti), koja su se javljala i uz istodobnu proteinuriju kao i bez nje, povezana s primjenom bevacizumaba. Primijećeno povećanje serumske razine kreatinina nije bilo povezano s većom incidencijom kliničkih manifestacija oštećenja bubrežne funkcije u bolesnika liječenih bevacizumabom.

Ostale posebne populacije

Stariji bolesnici

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazalo se da bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih reakcija, uključujući cerebrovaskularne incidente (CVI), tranzitorne ishemijske atake (TIA) te infarkte miokarda (IM). Ostale nuspojave liječenja bevacizumabom zabilježene češće u bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od ≤ 65 godina bile su leukopenija i trombocitopenija stupnja 3 – 4 (NCI-CTCAE v.3) te neutropenija, proljev, mučnina, glavobolja i umor bilo kojeg stupnja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8, pod *Tromboembolija*). U jednom je kliničkom ispitivanju incidencija hipertenzije stupnja ≥ 3 bila dvostruko veća u bolesnika starijih od 65 godina nego u mlađoj dobnoj skupini (< 65 godina). U ispitivanju recidiva raka jajnika rezistentnog na platinu prijavljene su i alopecija, upala sluznice, periferna senzorna neuropatija, proteinurija i hipertenzija, a stopa njihova pojavljivanja u skupini koja je primala kemoterapiju i bevacizumab bila je najmanje 5 % veća u bolesnica liječenih bevacizumabom u dobi od ≥ 65 godina nego u bolesnica liječenih bevacizumabom u dobi od < 65 godina.

U starijih bolesnika (> 65 godina) koji su primali bevacizumab, u odnosu na bolesnike u dobi od ≤ 65 godina liječene bevacizumabom, nije primijećen porast incidencije drugih reakcija, uključujući gastrointestinalne perforacije, komplikacije pri zacjeljivanju rana, kongestivno zatajenje srca i krvarenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

U ispitivanju BO25041, u kojem se ocjenjivao bevacizumab kao dodatak poslijeoperacijskoj radioterapiji (RT) uz istodobnu i adjuvantnu primjenu temozolomida u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim supratentorijalnim, infratentorijalnim, cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja, sigurnosni profil bio je usporediv s onim opaženim kod drugih vrsta tumora u odraslih liječenih bevacizumabom.

U ispitivanju BO20924, u kojem se ispitivao bevacizumab s trenutnom standardnom terapijom u liječenju rabdomiosarkoma i sarkoma mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom, sigurnosni profil lijeka u djece liječene bevacizumabom bio je usporediv s onim primijećenim u odraslih osoba liječenih bevacizumabom.

Alymsys nije odobren za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina. U izvješćima objavljenima u literaturi zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvaćala čeljust u bolesnika mlađih od 18 godina liječenih bevacizumabom.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 3. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (učestalost*)
Infekcije i infestacije	Nekrotizirajući fasciitis, obično kao posljedica komplikacija pri zacjeljivanju rana, gastrointestinalne perforacije ili stvaranja fistule (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti i infuzijske reakcije (često), sa sljedećim mogućim pratećim znakovima: dispneja / otežano disanje, navale vrućine / crvenilo / osip, hipotenzija ili hipertenzija, smanjena saturacija kisikom, bol u prsištu, tresavica i mučnina/povraćanje (vidjeti i dio 4.4 te odjeljak *Reakcije preosjetljivosti / infuzijske reakcije* u prethodnom tekstu) Anafilaktički šok (rijetko) (vidjeti i dio 4.4).
Poremećaji živčanog sustava	Hipertenzivna encefalopatija (vrlo rijetko) (vidjeti i dio 4.4 i *Hipertenzija* u dijelu 4.8) Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) (rijetko) (vidjeti i dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Renalna trombotska mikroangiopatija uz istodobnu primjenu sunitiniba ili bez njega i hijalina okluzivna mikroangiopatija glomerula, koja se klinički može manifestirati kao proteinurija (nepoznato). Za dodatne informacije o proteinuriji vidjeti dio 4.4 i *Proteinurija* u dijelu 4.8.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Perforacija nosnog septuma (nepoznato) Plućna hipertenzija (nepoznato) Disfonija (često)
Poremećaji probavnog sustava	Ulkus u gastrointestinalnom traktu (nepoznato)
Poremećaji jetre i žuči	Perforacija žučnog mjehura (nepoznato)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih bevacizumabom, većinom u bolesnika koji su imali poznate čimbenike rizika za osteonekrozu čeljusti, osobito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stomatološke zahvate u anamnezi (vidjeti i dio 4.4).
	U pedijatrijskih bolesnika liječenih bevacizumabom zabilježeni su slučajevi osteonekroze koja nije zahvaćala čeljust (vidjeti dio 4.8, Pedijatrijska populacija).
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	Primijećeni su slučajevi poremećaja fetusa u žena liječenih bevacizumabom samostalno ili u kombinaciji s poznatim embriotoksičnim kemoterapeuticima (vidjeti dio 4.6)

* Ako je učestalost navedena, preuzeta je iz podataka prikupljenih tijekom kliničkih ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Najveća doza ispitana u ljudi (20 mg/kg tjelesne težine, primijenjena intravenski svaka 2 tjedna) u nekoliko je bolesnika bila povezana s teškom migrenom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici i imunomodulatori, antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FG01

Alymsys je biosličnI lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab se vezuje na krvožilni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ključni medijator vaskulogeneze i angiogeneze, i time inhibira vezivanje VEGF-a za receptore Flt1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na površini endotelnih stanica. Neutralizacijom biološke aktivnosti VEGF-a smanjuje se vaskularizacija tumora, normalizira preostala tumorska krvožilna mreža i smanjuje stvaranje novih krvnih žila tumora, a time i inhibira njegov rast.

Farmakodinamički učinci

Primjena bevacizumaba ili njegova parentalnog mišjeg protutijela na ksenotransplantacijske modele raka u golih miševa rezultirala je ekstenzivnom antitumorskom aktivnošću u ljudskim zloćudnim tumorima, uključujući rak kolona, dojke, gušterače i prostate. Inhibirana je metastatska progresija bolesti i smanjena je mikrovaskularna propusnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski karcinom kolona ili rektuma

Sigurnost primjene i djelotvornost preporučene doze (5 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna) u liječenju metastatskog karcinoma kolona ili rektuma ispitane su u tri randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja u kombinaciji s kemoterapijom prve linije baziranom na fluoropirimidinu. Bevacizumab je kombiniran s dva kemoterapijska protokola:

- AVF2107g: tjedna primjena protokola irinotekana / bolusa 5-fluorouracila / folinatne kiseline (IFL) kroz ukupno 4 tjedna tijekom svakog 6-tjednog ciklusa (Saltzov protokol)
- AVF0780g: u kombinaciji s bolusom 5-fluorouracila / folinatne kiseline (5-FU/FA) kroz ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol)
- AVF2192g: u kombinaciji s bolusom 5-FU/FA kroz ukupno 6 tjedana tijekom svakog osmotjednog ciklusa (Roswell-Park protokol) u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja.

Provedena su tri dodatna ispitivanja bevacizumaba u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma: ispitivanje u prvoj liniji liječenja (NO16966), ispitivanje u drugoj liniji liječenja bez prethodne primjene bevacizumaba (E3200) i ispitivanje u drugoj liniji liječenja nakon progresije bolesti uz prethodnu primjenu bevacizumaba u prvoj liniji liječenja (ML18147). U tim je ispitivanjima bevacizumab primjenjivan u kombinaciji s protokolima FOLFOX-4 (5FU/LV/oksaliplatin) i XELOX (kapecitabin/oksaliplatin) te fluoropirimidin/irinotekan i fluoropirimidin/oksaliplatin u sljedećim režimima doziranja:

- NO16966: bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine svaka 3 tjedna u kombinaciji s

peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), ili bevacizumab u dozi od 5 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4).

- E3200: bevacizumab u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila te zatim infuzijom 5-fluorouracila i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (FOLFOX-4) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom.
- ML18147: bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna ili bevacizumab u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine svaka 3 tjedna u kombinaciji s fluoropirimidinom/irinotekanom ili fluoropirimidinom/oksaliplatinom u bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti nakon liječenja bevacizumabom u prvoj liniji. Protokoli koji sadrže irinotekan odnosno oksaliplatin promijenjeni su ovisno o tome je li u prvoj liniji primijenjen oksaliplatin ili irinotekan.

AVF2107g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u kojemu se proučavala primjena bevacizumaba u kombinaciji s IFL-om kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma. Randomizirano je 813 bolesnika u skupinu koja je primala IFL + placebo (skupina 1) ili u skupinu koja je primala IFL + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna, skupina 2). Treća skupina sa 110 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab (skupina 3). Prema planu ispitivanja uključivanje u skupinu 3 prekinuto je čim je utvrđena i prihvatljivom ocijenjena sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s protokolom IFL. Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Prosječna ukupna dob iznosila je 59,4 godine; 56,6 % bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 43 % status 1, a 0,4 % status 2. 15,5 % bolesnika prethodno je primilo radioterapiju, a 28,4 % kemoterapiju.

Primarna varijabla za ocjenu djelotvornosti liječenja bilo je ukupno preživljenje. Dodatak bevacizumaba IFL protokolu rezultiralo je statistički značajnim porastom ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i ukupne stope odgovora (vidjeti tablicu 4). Kliničko poboljšanje, mjereno ukupnim preživljenjem, uočeno je u svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući i one određene dobi, spolom, funkcionalnim statusom, sijelom primarnog tumora, brojem zahvaćenih organa i trajanjem metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti bevacizumaba u kombinaciji s IFL kemoterapijom prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF2107g

	AVF2107g	
	Skupina 1 IFL + placebo	**Skupina 2 IFL + bevacizumab[a]**
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljenje		
Medijan vremena (mjeseci)	15,6	20,3
95 % CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer hazarda[b]	0,660 (p-vrijednost = 0,00004)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan vremena (mjeseci)	6,2	10,6
Omjer hazarda	0,54 (p-vrijednost < 0,0001)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
	(p-vrijednost = 0,0036)	

[a]5 mg/kg svaka 2 tjedna.
[b]U odnosu na kontrolnu skupinu.

Za 110 bolesnika randomiziranih u skupinu 3 (5-FU/FA + bevacizumab) prije isključivanja iz te skupine medijan ukupnog preživljenja iznosio je 18,3 mjeseca, a medijan preživljenja bez progresije bolesti 8,8 mjeseci.

AVF2192g

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu se određivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s protokolom 5-FU/FA kao prve linije liječenja metastatskog kolorektalnog raka u bolesnika koji nisu bili optimalni kandidati za primjenu irinotekana u prvoj liniji liječenja. Randomizirano je 105 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + placebo, a 104 bolesnika u skupinu 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Liječenje je u svih bolesnika nastavljeno do progresije bolesti. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećala se stopa objektivnog odgovora, značajno je produljeno preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA.

AVF0780g

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze II u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u kombinaciji s protokolom 5-FU/FA u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog raka. Medijan dobi bio je 64 godine. 19 % bolesnika prethodno je primilo kemoterapiju, a 14 % radioterapiju. Randomiziran je 71 bolesnik za bolus 5-FU/FA ili za 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/kg svaka 2 tjedna). Treća skupina od 33 bolesnika primala je bolus 5-FU/FA + bevacizumab(10 mg/kg svaka 2 tjedna). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su stopa objektivnog odgovora i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg protokolu 5-FU/FA svaka dva tjedna povećala se stopa objektivnog odgovora, produljilo se preživljenje do progresije bolesti uz tendenciju poboljšanja preživljenja u usporedbi s primjenom samo kemoterapije 5-FU/FA (vidjeti tablicu 5). Ovi podaci o djelotvornosti podudaraju se s rezultatima iz ispitivanja AVF2107g.

Podaci o djelotvornosti iz ispitivanja AVF0780g i AVF2192g, u kojima je ispitivana primjena bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom 5-FU/FA, sažeti su u tablici 5.

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti za ispitivanja AVF0780g i AVF2192g

	AVF0780g			**AVF2192g**	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacizumab[a]**	**5-FU/FA + bevacizumab[b]**	**5-FU/FA + placebo**	**5-FU/FA + bevacizumab**
Broj bolesnika	36	35	33	105	104
Ukupno preživljenje					
Medijan vremena (mjeseci)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % CI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Omjer hazarda[c]	-	0,52	1,01		0,79
p-vrijednost		0,073	0,978		0,16
Preživljenje bez progresije bolesti					
Medijan vremena (mjeseci)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Omjer hazarda		0,44	0,69		0,5
p-vrijednost	-	0,0049	0,217		0,0002
Ukupna stopa odgovora					

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	**5-FU/FA + bevacizumab[a]**	**5-FU/FA + bevacizumab[b]**	**5-FU/FA + placebo**	**5-FU/FA + bevacizumab**
Stopa (postotak)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-vrijednost		0,029	0,43		0,055
Trajanje odgovora					
Medijan vremena (mjeseci)	ND	9,3	5,0	6,8	9,2
25. – 75. percentil (mjeseci)	5,5 – ND	6,1 – ND	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

[a]5 mg/kg svaka 2 tjedna.
[b]10 mg/kg svaka 2 tjedna.
[c]U odnosu na kontrolnu skupinu.
ND = nije dostignuto.

NO16966

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom (za bevacizumab) kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u dozi od 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s peroralno primijenjenim kapecitabinom i intravenski primijenjenim oksaliplatinom (XELOX), odnosno primjena bevacizumaba u dozi od 5 mg/kg svaka dva tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluorouracila, nakon čega je slijedila infuzija 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4). Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: u početnom otvorenom dijelu s dvije skupine (dio I) bolesnici su bili randomizirani u dvije različite terapijske skupine (XELOX i FOLFOX-4), a u sljedećem dijelu (dio II) sastavljenom od 4 skupine prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2 bolesnici su bili randomizirani u četiri terapijske skupine (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). U dijelu II randomizacija bolesnika bila je dvostruko slijepa s obzirom na bevacizumab.

U svaku od 4 skupine u dijelu II ispitivanja randomizirano je približno 350 bolesnika.

Tablica 6. Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (metastatski karcinom kolona ili rektuma)

	Liječenje	**Početna doza**	**Raspored**
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m^2 intravenski 2 h	Oksaliplatin 1. dana
	Leukovorin	200 mg/m^2 intravenski 2 h	Leukovorin 1. i 2. dana
	5-fluorouracil	400 mg/m^2 intravenski bolus, 600 mg/m^2 intravenski 22 h	5-fluorouracil, intravenski bolus / infuzija, oboje 1. i 2. dana
	Placebo ili bevacizumab	5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	1. dana prije primjene protokola FOLFOX-4, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX + bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m^2 intravenski 2 h	Oksaliplatin 1. dana
	Kapecitabin	1000 mg/m^2 peroralno dva puta na dan	Kapecitabin, peroralno, dva puta na dan tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi jednotjedni prekid)
	Placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	1. dana prije primjene protokola XELOX, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus-injekcija odmah nakon leukovorina			

Primarni parametar djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS). Ovo je ispitivanje imalo dva primarna cilja: pokazati neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 te pokazati da je liječenje bevacizumabom u kombinaciji s kemoterapijskim protokolima FOLFOX-4 ili XELOX superiornije od liječenja samo kemoterapijom. Oba su primarna cilja postignuta:

- Neinferiornost protokola XELOX u odnosu na protokol FOLFOX-4 u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje u odgovarajućoj populaciji bolesnika liječenih prema planu ispitivanja.

- Superiornost skupina koje su obuhvaćale bevacizumab u odnosu na samu kemoterapiju u cjelovitoj je usporedbi dokazana s obzirom na preživljenje bez progresije bolesti u populaciji bolesnika u kojoj je planirano liječenje (ITT populaciji) (tablica 7).

Sekundarne analize preživljenja bez progresije bolesti, na temelju procjene odgovora tijekom liječenja, potvrdile su znatno superiorniju kliničku korist za bolesnike liječene bevacizumabom (analize prikazane u tablici 7), što je u skladu sa statistički značajnom koristi opaženom u analizi objedinjenih podataka.

Tablica 7. Ključni rezultati djelotvornosti za analizu superiornosti (ITT populacija, ispitivanje NO16966)

Mjera ishoda (mjeseci)	**FOLFOX-4 ili XELOX + placebo (n = 701)**	**FOLFOX-4 ili XELOX + bevacizumab (n = 699)**	**p-vrijednost**
Primarna mjera ishoda			
Medijan PFS-a**	8,0	9,4	0,0023
Omjer hazarda (97,5 % CI)[a]	0,83 (0,72 – 0,95)		
Sekundarne mjere ishoda			
Medijan PFS-a (tijekom liječenja)**	7,9	10,4	< 0,0001
Omjer hazarda (97,5 % CI)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Ukupna stopa odgovora (procjena ispitivača)**	49,2 %	46,5 %	
Medijan ukupnog preživljenja*	19,9	21,2	0,0769
Omjer hazarda (97,5 % CI)	0,89 (0,76 – 1,03)		

*Analiza ukupnog preživljenja prema podacima do 31. siječnja 2007.
** Primarna analiza prema podacima do 31. siječnja 2006.
[a]u odnosu na kontrolnu skupinu.

U podskupini bolesnika liječenih protokolom FOLFOX medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 8,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo, a 9,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom: omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR) = 0,89; 97,5 % CI = [0,73; 1,08]; p-vrijednost = 0,1871. U podskupini bolesnika liječenih protokolom XELOX medijan preživljenja bez progresije bolesti je iznosio 7,4 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo, u usporedbi s 9,3 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom, HR = 0,77; 97,5 % CI = [0,63; 0,94]; p-vrijednost = 0,0026.

Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 20,3 mjeseca u bolesnika u podskupini liječenoj protokolom FOLFOX koji su primali placebo, a 21,2 mjeseca u onih liječenih bevacizumabom, HR = 0,94; 97,5 % CI = [0,75; 1,16]; p-vrijednost = 0,4937. U podskupini liječenoj protokolom XELOX, medijan ukupnog preživljenja bio je 19,2 mjeseca u bolesnika koji su dobivali placebo, u usporedbi s 21,4 mjeseca u bolesnika liječenih bevacizumabom, HR = 0,84; 97,5 % CI = [0,68; 1,04]; p-vrijednost = 0,0698.

ECOG E3200

Riječ je o randomiziranom, aktivno kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s leukovorinom i bolusom 5-fluororuracila, a zatim infuzijom 5-fluorouracila uz intravensku primjenu oksaliplatina (FOLFOX-4) u prethodno liječenih bolesnika (druga linija) s uznapredovalim kolorektalnim rakom. U skupinama koje su primale kemoterapiju, u liječenju protokolom FOLFOX-4 koristile su se doze i raspored doziranja jednaki onima prikazanima u tablici 6 za ispitivanje NO16966.

Primarni parametar djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti uzrokovane bilo kojim uzrokom. Randomizirano je 829 bolesnika (292 za protokol FOLFOX-4, 293 za bevacizumab + FOLFOX-4 i 244 za monoterapiju bevacizumabom). Dodatak bevacizumaba protokolu FOLFOX-4 rezultirao je statistički značajnim produljenjem preživljenja. Uočeno je i statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti i povećanje stope objektivnog odgovora (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	**FOLFOX-4 + bevacizumab[a]**
Broj bolesnika	292	293
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,8	13,0
95 % CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Omjer hazarda[b]	0,751 (p-vrijednost = 0,0012)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,5	7,5
Omjer hazarda	0,518 (p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa objektivnog odgovora		
Stopa	8,6 %	22,2 %
	(p-vrijednost < 0,0001)	

[a]10 mg/kg svaka 2 tjedna.
[b]U odnosu na kontrolnu skupinu.

Nije opažena značajna razlika u duljini ukupnog preživljenja između bolesnika koji su primali bevacizumab u monoterapiji i bolesnika liječenih protokolom FOLFOX-4. Preživljenje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora bili su lošiji u skupini koja je primala bevacizumab u monoterapiji nego u skupini liječenoj protokolom FOLFOX-4.

ML18147

Riječ je o randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III u kojemu se ispitivao bevacizumab u dozi od 5,0 mg/kg svaka 2 tjedna ili 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina u usporedbi s primjenom samo kemoterapije na bazi fluoropirimidina u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma u kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je obuhvaćala bevacizumab.

Bolesnici s histološki potvrđenim metastatskim karcinomom kolona ili rektuma i progresijom bolesti unutar 3 mjeseca od prekida primjene bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bili su randomizirani u omjeru 1:1 da primaju kemoterapiju s fluoropirimidinom/oksaliplatinom ili fluoropirimidinom/irinotekanom (ta je kemoterapija bila promijenjena ovisno o kemoterapiji u prvoj liniji), s bevacizumabom ili bez njega. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili do pojave

neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje, definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti zbog bilo kojeg razloga.

Ukupno je randomizirano 820 bolesnika. Dodavanje bevacizumaba kemoterapiji na bazi fluoropirimidina dovelo je do statistički značajnog produljenja preživljenja u bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma u kojih je došlo do progresije bolesti nakon prve linije liječenja koja je sadržavala bevacizumab (ITT = 819) (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje ML18147 (ITT populacija)

	ML18147	
	Kemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatina	**Kemoterapija na bazi fluoropirimidina/irinotekana ili fluoropirimidina/oksaliplatina + bevacizumab[a]**
Broj bolesnika	410	409
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	9,8	11,2
Omjer hazarda (95 % CI)	0,81 (0,69, 0,94) (p-vrijednost = 0,0062)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,1	5,7
Omjer hazarda (95 % CI)	0,68 (0,59; 0,78) (p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)		
Bolesnici obuhvaćeni analizom	406	404
Stopa	3,9 %	5,4 %
	(p-vrijednost = 0,3113)	

[a]5,0 mg/kg svaka 2 tjedna ili 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna.

Opaženo je i statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti. Stopa objektivnog odgovora bila je niska u obje terapijske skupine, a razlika nije bila statistički značajna.

U ispitivanju E3200 u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni bevacizumabom primijenjena je doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 5 mg/kg na tjedan, dok je u ispitivanju ML18147 u bolesnika prethodno liječenih bevacizumabom primijenjena doza bevacizumaba ekvivalentna dozi od 2,5 mg/kg na tjedan. Usporedba podataka o djelotvornosti i sigurnosti između tih dvaju ispitivanja ograničena je njihovim međusobnim razlikama, prije svega u populacijama bolesnika, prethodnoj izloženosti bevacizumabu i kemoterapijskim protokolima. I doze bevacizumaba ekvivalentne dozi od 5 mg/kg na tjedan i one ekvivalentne dozi od 2,5 mg/kg na tjedan pružile su statistički značajnu korist s obzirom na ukupno preživljenje (HR 0,751 u ispitivanju E3200; HR 0,81 u ispitivanju ML18147) i preživljenje bez progresije bolesti (HR 0,518 u ispitivanju E3200; HR 0,68 u ispitivanju ML18147). Što se tiče sigurnosti primjene, u ispitivanju E3200 ukupna incidencija nuspojava stupnja 3 – 5 bila je veća nego u ispitivanju ML18147.

Metastatski rak dojke

Djelotvornost liječenja bevacizumabom u kombinaciji s dva zasebna kemoterapijska lijeka ispitana je u dva velika ispitivanja faze III, u kojima je primarna mjera ishoda bilo preživljenje bez progresije bolesti. U oba su ispitivanja opažena klinički i statistički značajna poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti.

Slijedi sažeti pregled rezultata preživljenja bez progresije bolesti za svaki kemoterapijski lijek obuhvaćen indikacijom:

- Ispitivanje E2100 (paklitaksel)
  - Medijan produljenja preživljenja bez progresije bolesti od 5,6 mjeseci, HR = 0,421 (p < 0,0001; 95 % CI = 0,343; 0,516)
- Ispitivanje AVF3694g (kapecitabin)
  - Medijan produljenja preživljenja bez progresije bolesti od 2,9 mjeseci, HR = 0,69 (p = 0,0002; 95 % CI = 0,56; 0,84)

Dodatne pojedinosti i rezultati svakoga od ispitivanja navedeni su u nastavku.

ECOG E2100

Ispitivanje E2100 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se ispitivala primjena bevacizumaba u kombinaciji s paklitakselom u liječenju lokalno recidivirajućeg ili metastatskog raka dojke u bolesnika koji prethodno nisu primali kemoterapiju za lokalno recidivirajuću ili metastatsku bolest. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala samo paklitaksel (90 mg/m^2 intravenski u trajanju od jednog sata, jedanput na tjedan tijekom tri od četiri tjedna) ili paklitaksel u kombinaciji s bevacizumabom (10 mg/kg intravenskom infuzijom svaka dva tjedna). Bila je dopuštena prethodna hormonska terapija radi liječenja metastatske bolesti. Adjuvantna terapija taksanom bila je dopuštena samo ako je završila najmanje 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Od 722 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju većina je imala HER2-negativan oblik bolesti (90 %), uz mali broj bolesnika u kojih status nije bio poznat (8 %) ili su imali potvrđen HER2-pozitivan status (2 %) te su prethodno ili bili liječeni trastuzumabom ili nisu bili smatrani pogodnima za liječenje trastuzumabom. Nadalje, 65 % bolesnika primilo je adjuvantnu kemoterapiju, od toga u 19 % slučajeva taksane, a u 49 % antracikline. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu, uključujući prethodno liječene ili odstranjene lezije mozga.

U ispitivanju E2100 bolesnici su liječeni do progresije bolesti. U situacijama u kojima je bilo potrebno prije vremena prekinuti kemoterapiju, nastavljena je monoterapija bevacizumabom do progresije bolesti. Karakteristike bolesnika bile su slične u obje ispitivane skupine. Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti, na temelju ispitivačeve procjene progresije bolesti. Dodatno je provedena i neovisna revizija primarne mjere ishoda. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u tablici 10.

Tablica 10. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E2100

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača*		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95 % CI)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stope odgovora na liječenje (za bolesnike s mjerljivom bolešću)				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva	
	Paklitaksel (n = 273)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 252)	Paklitaksel (n = 243)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 229)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,4	48,0	22,2	49,8

p-vrijednost	< 0,0001	< 0,0001

* Primarna analiza

Ukupno preživljenje		
	Paklitaksel (n = 354)	Paklitaksel/bevacizumab (n = 368)
Medijan OS-a (mjeseci)	24,8	26,5
HR (95 % CI)	0,869 (0,722; 1,046)	
p-vrijednost	0,1374	

Klinička korist bevacizumaba, određena prema preživljenju bez progresije bolesti, uočena je u svim unaprijed definiranim ispitanim podskupinama (uključujući razdoblje bez bolesti, broj metastatskih sijela, prethodno liječenje adjuvantnom kemoterapijom i status estrogenskih receptora (ER)).

AVF3694g

Ispitivanje AVF3694g bilo je multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojemu se ispitivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na kemoterapiju plus placebo, u prvoj liniji liječenja bolesnika s HER2-negativnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim rakom dojke.

Izbor kemoterapije bio je prepušten ispitivaču prije randomizacije u omjeru 2:1 za kemoterapiju plus bevacizumab u odnosu na kemoterapiju plus placebo. Moguća kemoterapija obuhvaćala je kapecitabin, taksan (paklitaksel vezan za proteine, docetaksel) i lijekove na bazi antraciklina (doksorubicin/ciklofosfamid, epirubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid) koji su davani svaka tri tjedna. Bevacizumab odnosno placebo davani su u dozi od 15 mg/kg svaka tri tjedna.

Ovo je ispitivanje obuhvatilo tri faze: slijepu fazu liječenja, neobaveznu otvorenu fazu nakon progresije bolesti te fazu praćenja preživljenja. Tijekom slijepe faze liječenja bolesnici su primali kemoterapiju i lijek (bevacizumab odnosno placebo) svaka 3 tjedna do nastupa progresije bolesti, toksičnosti koja ograničava daljnje liječenje ili smrti. Čim bi se potvrdila progresija bolesti, bolesnici koji su ušli u neobaveznu otvorenu fazu ispitivanja mogli su primati bevacizumab u kombinaciji sa širokim izborom lijekova druge linije.

Statističke analize napravljene su posebno za: 1) bolesnike koji su primali kapecitabin u kombinaciji s bevacizumabom odnosno placebom te 2) bolesnike koji su primali kemoterapiju na bazi taksana ili antraciklina u kombinaciji s bevacizumabom odnosno placebom. Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača. Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocijenilo je i neovisno ocjenjivačko povjerenstvo.

U tablici 11 prikazani su rezultati za preživljenje bez progresije bolesti i stope odgovora na liječenje dobiveni analizama prema konačnom protokolu za kohortu kapecitabina iz ispitivanja AVF3694g koja je bila dizajnirana na način da ima neovisnu statističku snagu. Uz to su prikazani i rezultati eksploracijske analize ukupnog preživljenja, koji obuhvaćaju dodatnih sedam mjeseci praćenja (oko 46 % bolesnika je umrlo). Postotak bolesnika koji su u otvorenoj fazi primali bevacizumab iznosio je 62,1 % u skupini kapecitabin + placebo te 49,9 % u skupini kapecitabin + bevacizumab.

Tablica 11. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje AVF3694g: – kapecitabin[a] i bevacizumab/placebo (Kap + bevacizumab/Pl)

Preživljenje bez progresije bolesti[b]				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog povjerenstva	
	Kap + Pl	Kap	Kap + Pl	Kap

	(n = 206)	+ bevacizumab (n = 409)	(n = 206)	+ bevacizumab (n = 409)
Medijan PFS-a (mjeseci)	5,7	8,6	6,2	9,8
Omjer hazarda u odnosu na skupinu na placebu (95 % CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-vrijednost	0,0002		0,0011	
Stopa odgovora (za bolesnike s mjerljivom bolešću)[b]				
	Kap + Pl (n = 161)		Kap + bevacizumab (n = 325)	
% bolesnika s objektivnim odgovorom	23,6		35,4	
p-vrijednost	0,0097			
Ukupno preživljenje[b]				
HR (95 % CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-vrijednost (eksploracijska)	0,33			

[a]1000 mg/m^2 peroralno dvaput na dan tijekom 14 dana, svaka 3 tjedna
[b]Stratificirana analiza obuhvatila je sve događaje progresije i smrti izuzev tamo gdje je prije nego je utvrđena progresija uvedena terapija koja nije obuhvaćena planom ispitivanja. Podaci o tim bolesnicima izostavljeni su kod posljednje procjene tumora prije uvođenja terapije koja nije obuhvaćena planom ispitivanja.

Napravljena je nestratificirana analiza preživljenja bez progresije bolesti (prema ocjeni ispitivača) koja nije isključila bolesnike koji su prije progresije bolesti primali terapiju koja nije bila obuhvaćena planom ispitivanja. Rezultati tih analiza bili su vrlo slični primarnim rezultatima preživljenja bez progresije.

Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine.

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine kao prvom linijom liječenja bolesnika koji boluju od neskvamoznog raka pluća nemalih stanica (NSCLC) ispitana je u ispitivanjima E4599 i BO17704. Korist za ukupno preživljenje dokazana je u ispitivanju E4599 uz primjenu bevacizumaba u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna. Ispitivanje BO17704 pokazalo je da bevacizumab i u dozi od 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna i u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna produljuje preživljenje bez progresije bolesti te povećava stopu odgovora na liječenje.

E4599

E4599 je bilo otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje u kojemu se procjenjivala primjena bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB sa zloćudnim pleuralnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim rakom pluća nemalih stanica u kojem histološki ne prevladavaju skvamozne stanice.

Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine (paklitaksel 200 mg/m^2) i karboplatin AUC = 6,0, oba intravenskom infuzijom 1. dana svakoga trotjednog ciklusa u trajanju do najviše šest ciklusa, ili u skupinu koja je primala isti kemoterapijski protokol na bazi platine uz bevacizumab u dozi od 15 mg/kg primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana svakoga trotjednog ciklusa. Nakon završetka šest ciklusa kemoterapije s karboplatinom i paklitakselom ili preuranjenog prekida kemoterapije, bolesnici u skupini koja je primala bevacizumab+ karboplatin-paklitaksel nastavili su primati samo bevacizumab svaka 3 tjedna do progresije bolesti. 878 pacijenata bilo je randomizirano u dvije skupine.

Od bolesnika koji su tijekom ispitivanja primali ispitivani lijek, njih 32,2 % (136/422) primilo je 7 – 12 doza bevacizumaba, a 21,1 % (89/422) 13 ili više doza bevacizumaba.

Primarna mjera ishoda bilo je trajanje preživljenja. Rezultati su prikazani u tablici 12.

Tablica 12. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje E4599

	Skupina 1 Karboplatin/paklitaksel	**Skupina 2 Karboplatin/paklitaksel + bevacizumab 15 mg/kg svaka 3 tjedna**
Broj bolesnika	444	434
Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	10,3	12,3
Omjer hazarda	0,80 (p = 0,003) 95 % CI (0,69; 0,93)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	4,8	6,4
Omjer hazarda	0,65 (p < 0,0001) 95 % CI (0,56; 0,76)	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (postotak)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

U eksploracijskoj analizi je utvrđeno da je opseg koristi liječenja bevacizumabom u pogledu ukupnog preživljenja bio manje izražen u podskupini bolesnika koji histološki nisu imali adenokarcinom.

BO17704

Ispitivanje BO17704 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je bevacizumab kao dodatak cisplatinu i gemcitabinu uspoređivan s placebom, cisplatinom i gemcitabinom u bolesnika s lokalno uznapredovalim (stadij IIIB s metastazama u supraklavikularnim limfnim čvorovima ili sa zloćudnim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom), metastatskim ili recidivirajućim neskvamoznim rakom pluća nemalih stanica, koji ranije nisu primali kemoterapiju. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i trajanje ukupnog preživljenja.

Bolesnici su bili randomizirani ili u skupinu koja je primala kemoterapiju na bazi platine, i to cisplatin u dozi od 80 mg/m^2 primijenjen intravenskom infuzijom 1. dana i gemcitabin u dozi od 1250 mg/m^2 primijenjen intravenskom infuzijom 1. i 8. dana svakoga trotjednog ciklusa u trajanju do najviše 6 ciklusa (CG) i placebo ili u skupine koje su primale CG u kombinaciji s bevacizumabom u dozi od 7,5 ili 15 mg/kg, primijenjenim intravenskom infuzijom 1. dana svakoga trotjednog ciklusa. U skupinama koje su primale bevacizumab bolesnici su mogli dobivati bevacizumab kao jedini lijek svaka tri tjedna do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Rezultati ispitivanja pokazuju da je 94 % (277/296) odgovarajućih bolesnika odlučilo primiti bevacizumab kao jedini lijek u 7. ciklusu. Visok je udio (oko 62 %) odlučio primati različite antitumorske lijekove koji nisu navedeni u planu ispitivanja, a koji su mogli utjecati na analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 13.

Tablica 13. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17704

	Cisplatin/gemcitabin + placebo	**Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna**	**Cisplatin/gemcitabin + bevacizumab 15 mg/kg svaka 3 tjedna**
Broj bolesnika	347	345	351
Preživljenje bez progresije bolesti			
Medijan (mjeseci)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)

Omjer hazarda		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Najbolja stopa ukupnog odgovora[a]	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

[a]bolesnici s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja

Ukupno preživljenje			
Medijan (mjeseci)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Omjer hazarda		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a u kombinaciji s erlotinibom

JO25567

Ispitivanje JO25567 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II, provedeno u Japanu s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti bevacizumaba kao dodatka erlotinibu u bolesnika oboljelih od neskvamoznog NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija L858R u eksonu 21) koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za bolest stadija IIIB/IV ili recidivirajuću bolest.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva. Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljenje, stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, trajanje odgovora i sigurnost.

U svakog se bolesnika prije probira određivao status mutacija EGFR-a, nakon čega su 154 bolesnika randomizirana ili u skupinu koja je primala erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg na dan, peroralno + bevacizumab [15 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna]) ili u skupinu koja je primala monoterapiju erlotinibom (150 mg na dan, peroralno) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Ako nije došlo do progresije bolesti, prekid primjene jednog od lijekova uključenih u ispitivanje u skupini liječenoj erlotinibom + bevacizumabom nije uzrokovao prekid primjene drugog lijeka uključenog u ispitivanje kao što je specificirano u planu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za ovo ispitivanje prikazani su u tablici 14.

Tablica 14. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	**Erlotinib + bevacizumab N = 75[#]**
PFS^ (mjeseci)		
Medijan	9,7	16,0
HR (95 % CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-vrijednost	0,0015	
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (n)	63,6 % (49)	69,3 % (52)
p-vrijednost	0,4951	
Ukupno preživljenje* (mjeseci)		
Medijan	47,4	47,0
HR (95 % CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-vrijednost	0,3267	

[#]Ukupno su randomizirana 154 bolesnika (ECOG funkcionalni status 0 ili 1). Međutim, dva su randomizirana bolesnika prekinula sudjelovanje u ispitivanju prije nego što su primila bilo koju ispitivanu terapiju.

^ Zaslijepljena neovisna ocjena podataka (engl. *Blinded independent review*) (primarna analiza definirana planom ispitivanja).
*Eksploracijska analiza: konačna analiza ukupnog preživljenja (OS) na temelju podataka prikupljenih do 31. listopada 2017., umrlo je približno 59 % bolesnika.
CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda na temelju nestratificirane Coxove regresijske analize; ND, nije dostignuto.

Uznapredovali i/ili metastatski rak bubrežnih stanica

Bevacizumab u kombinaciji s interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja uznapredovalog i/ili metastatskog raka bubrežnih stanica (BO17705)

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumabom u kombinaciji s interferonom (IFN) alfa-2a u odnosu na liječenje samim interferonom alfa-2a u prvoj liniji liječenja metastatskog raka bubrežnih stanica. Bilo je randomizirano 649 bolesnika (od kojih je 641 liječen) funkcionalnog statusa po Karnofskom ≥ 70 %, bez metastaza u središnjem živčanom sustavu i sa zadovoljavajućom funkcijom organa. Bolesnicima je prethodno učinjena nefrektomija zbog primarnog karcinoma bubrežnih stanica. Bevacizumab u dozi od 10 mg/kg primjenjivao se svaka 2 tjedna do progresije bolesti. Interferon alfa-2a primjenjivao se najdulje 52 tjedna ili do progresije bolesti u preporučenoj početnoj dozi od 9 milijuna IU tri puta tjedno, uz mogućnost postupnog (u dva koraka) smanjenja doze na 3 milijuna IU tri puta tjedno. Bolesnici su bili stratificirani po zemljama i rezultatu po Motzeru, a terapijske skupine bile su dobro uravnotežene u pogledu prognostičkih faktora.

Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale i preživljenje bez progresije bolesti. Dodavanjem bevacizumab interferonu alfa-2a znatno se produljilo preživljenje bez progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora tumora. Ti su rezultati potvrđeni neovisnim radiološkim pregledom. Međutim, produljenje ukupnog preživljenja, kao primarne mjere ishoda, za 2 mjeseca nije bilo statistički značajno (HR= 0,91). Velik udio bolesnika (oko 63 % za IFN/placebo, 55 % za bevacizumab/IFN) nakon završetka ispitivanja primao je različite nespecificirane antitumorske terapije, uključujući antineoplastičke lijekove, što je moglo utjecati na analizu ukupnog preživljenja.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 15.

Tablica 15. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN[a]	**Bv[b] + IFN[a]**
Broj bolesnika	322	327
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (mjeseci)	5,4	10,2
Omjer hazarda 95 % CI	0,63 0,52; 0,75 (p-vrijednost < 0,0001)	
Stopa (%) objektivnog odgovora u bolesnika s mjerljivom bolešću		
N	289	306
Stopa odgovora	12,8 %	31,4 %
	(p-vrijednost < 0,0001)	

[a]Interferon alfa-2a 9 milijuna IU 3 puta tjedno.
[b]Bevacizumab 10 mg/kg svaka 2 tjedna.

Ukupno preživljenje		
Medijan (mjeseci)	21,3	23,3
Omjer hazarda 95 % CI	0,91 0,76; 1,10 (p-vrijednost = 0,3360)	

Eksploracijski multivarijatni Coxov regresijski model sa selekcijom unatrag (engl. „*backward selection*") pokazao je da su sljedeći ishodišni prognostički čimbenici čvrsto povezani s preživljenjem, neovisno o liječenju: spol, broj bijelih krvnih stanica, trombociti, gubitak tjelesne težine tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje, broj metastatskih sijela, zbroj najdužeg promjera ciljnih lezija i procjena po Motzeru. Nakon prilagodbe za navedene ishodišne čimbenike dobiven je omjer rizika liječenja od 0,78 (95 % CI [0,63; 0,96]; p = 0,0219), koji ukazuje na to da je rizik od smrti u skupini bevacizumab + IFN alfa-2a bio 22 % manji nego u bolesnika koji su primali IFN alfa-2a.

U 97 bolesnika koji su primali IFN alfa-2a i 131 bolesnika koji je primao bevacizumab, doza interferona alfa-2a smanjena je s 9 milijuna IU na 6 ili 3 milijuna IU tri puta tjedno, kako je prethodno utvrđeno u planu ispitivanja. Analiza podskupina pokazala je da smanjenje doze IFN alfa-2a nije utjecalo na djelotvornost kombinacije bevacizumaba i IFN alfa-2a, sudeći po udjelima preživljenja bez progresije bolesti u promatranom vremenu. U 131 bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a i kojima je doza IFN alfa-2a smanjena i održana tijekom ispitivanja na 6 ili 3 milijuna IU, stopa preživljenja bez progresije bolesti iznosila je 73 % nakon 6 mjeseci, 52 % nakon 12 mjeseci te 21 % nakon 18 mjeseci, u usporedbi sa 61 %, 43 % odnosno 17 % u ukupnoj populaciji bolesnika koji su primali bevacizumab + IFN alfa-2a.

AVF2938

Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze II kojim se ispitivala primjena bevacizumaba u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u usporedbi s istom dozom bevacizumaba u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan, u bolesnika s metastatskim svjetlostaničnim karcinomom bubrežnih stanica. U ovom su ispitivanju ukupno 104 bolesnika bila randomizirana u dvije terapijske skupine: 53 za liječenje bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s placebom, a 51 za liječenje bevacizumabom u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s erlotinibom u dozi od 150 mg na dan. Analiza primarne mjere ishoda pokazala je da nema razlike između skupine liječene kombinacijom bevacizumab + placebo i skupine liječene kombinacijom bevacizumab + erlotinib (medijan preživljenja bez progresije od 8,5 u odnosu prema 9,9 mjeseci). Sedam bolesnika u svakoj skupini postiglo je objektivan odgovor. Dodavanje erlotiniba bevacizumabu nije poboljšalo ukupno preživljenje (HR = 1,764; p = 0,1789), trajanje objektivnog odgovora (6,7 u odnosu prema 9,1 mjesec) niti vrijeme do progresije simptoma (HR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

Riječ je o randomiziranom ispitivanju faze II u kojem se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba u odnosu na placebo. Ukupno je 116 bolesnika bilo randomizirano u tri skupine. Jedna je skupina primala bevacizumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna (n = 39), druga u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna (n = 37), a treća je skupina primala placebo (n = 40). Preliminarna analiza pokazala je znatno produljenje vremena do progresije bolesti u skupini koja je primala bevacizumab u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (omjer rizika 2,55; p < 0,001). Utvrđena je mala razlika, granične značajnosti, u vremenu do progresije bolesti u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu na placebu (omjer rizika 1,26; p = 0,053). U četiri bolesnika, koji su svi primali bevacizumab u dozi od 10 mg/kg, postignut je objektivan (djelomičan) odgovor, a stopa ukupnog odgovora na liječenje za dozu od 10 mg/kg iznosila je 10 %.

Epitelni rak jajnika, rak jajovoda i primarni peritonealni rak

Prva linija liječenja raka jajnika

Sigurnost primjene i djelotvornost bevacizumaba u prvoj liniji liječenja bolesnica s epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom ispitivane su u dva ispitivanja faze III (GOG-0218 i BO17707), kojima se procjenjivao učinak dodavanja bevacizumaba karboplatinu i paklitakselu u usporedbi s liječenjem samo tim kemoterapijskim protokolom.

GOG-0218

Ispitivanje GOG-0218 bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III u tri skupine, kojim se procjenjivao učinak dodavanja bevacizumaba odobrenom kemoterapijskom protokolu (karboplatin i paklitaksel) u bolesnica s uznapredovalim (stadiji IIIB, IIIC i IV prema FIGO klasifikaciji, verzija iz 1988.) epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje raka jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno su bile randomizirane 1873 bolesnice u jednakim omjerima u sljedeće tri skupine:

- skupina CPP: pet ciklusa placeba (počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m^2), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15: pet ciklusa bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m^2), nakon čega je slijedio samo placebo u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja
- skupina CPB15+: pet ciklusa bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna, počevši od 2. ciklusa) u kombinaciji sa 6 ciklusa karboplatina (AUC 6) i paklitaksela (175 mg/m^2), nakon čega je uslijedila kontinuirana uporaba bevacizumaba (15 mg/kg svaka 3 tjedna) kao jedinog lijeka u ukupnom trajanju do 15 mjeseci liječenja.

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bile su bijele rase (87 % u sve tri skupine), medijan dobi iznosio je 60 godina u skupinama CPP i CPB15, a 59 godina u skupini CPB15+, dok je 29 % bolesnica u skupinama CPP i CPB15 te 26 % u skupini CPB15+ bilo starije od 65 godina. Sveukupno otprilike 50 % bolesnica imalo je GOG funkcionalni status 0 na početku ispitivanja, 43 % GOG funkcionalni status 1, a 7 % GOG funkcionalni status 2. Većina bolesnica bolovala je od epitelnog raka jajnika (82 % u skupinama CPP i CPB15, a 85 % u skupini CPB15+), nakon čega je po učestalosti slijedio primarni peritonealni rak (16 % u skupini CPP, 15 % u skupini CPB15, 13 % u skupini CPB15+) te rak jajovoda (1 % u skupini CPP, 3 % u skupini CPB15, 2 % u skupini CPB15+). Većina je bolesnica po histološkom tipu imala serozni adenokarcinom (85 % u skupinama CPP i CPB15 te 86 % u skupini CPB15+). Približno 34 % bolesnica imalo je po FIGO klasifikaciji bolest stadija III uz optimalno odstranjenu tumorsku masu, ali uz velik rezidualni tumor; 40 % bolesnica bolest stadija III uz suboptimalno odstranjenu tumorsku masu, a 26 % bolesnica bilo je u stadiju IV.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti, prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti na temelju radioloških snimki, razine CA-125 ili simptomatskog pogoršanja po planu ispitivanja. Dodatno je provedena i unaprijed određena analiza podataka u koju nisu bili uključeni slučajevi porasta razine CA-125, kao i neovisna procjena preživljenja bez progresije bolesti na temelju radioloških snimki.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj – produljenje preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatin i paklitaksel) u prvoj liniji liječenja, bolesnice koje su dobivale 15 mg/kg bevacizumaba svaka tri tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati samo bevacizumab (CPB15+) imale su klinički i statistički značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti.

U bolesnica koje su primale bevacizumab samo u kombinaciji s kemoterapijom te nisu nastavile primati samo bevacizumab (CPB15) nisu uočena klinički značajna poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u tablici 16.

Tablica 16. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GOG-0218

Preživljenje bez progresije bolesti [1]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,6	11,6	14,7
Omjer hazarda (95 % CI)[2]		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
p-vrijednost[3,4]		0,0437	< 0,0001
Objektivna stopa odgovora[5]			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	63,4	66,2	66,0
p-vrijednost		0,2341	0,2041
Ukupno preživljenje[6]			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medijan OS-a (mjeseci)	40,6	38,8	43,8
Omjer hazarda (95 % CI)[2]		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
p-vrijednost[3]		0,2197	0,0641

[1]Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije izostavljen porast razine CA-125 ni terapija izvan plana ispitivanja prije progresije bolesti) prema podacima do 25. veljače 2010.
[2]U odnosu na kontrolnu skupinu, stratificirani omjer rizika.
[3]p-vrijednost jednostranog log-rang testa.
[4]Ovisno o graničnoj p-vrijednosti od 0,0116.
[5]Bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.
[6]Finalna analiza ukupnog preživljenja izvršena je nakon što je umrlo 46,9 % bolesnica.

Provedene su unaprijed određene analize preživljenja bez progresije bolesti; u svima je završni datum prikupljanja podataka bio 29. rujna 2009. Rezultati tih unaprijed određenih analiza su sljedeći:

- Planom ispitivanja predviđena analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (bez izostavljanja porasta razine CA-125 ni terapije izvan plana ispitivanja) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,71 (95 % CI: 0,61 – 0,83; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ usporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 10,4 mjeseca u skupini CPP te 14,1 mjesec u skupini CPB15+.
- Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (uz izostavljanje porasta razine CA-125 i terapije izvan plana ispitivanja) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,62 (95 % CI: 0,52 – 0,75; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ usporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 12,0 mjeseci u skupini CPP te 18,2 mjeseca u skupini CPB15+.
- Analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (uz izostavljanje terapije izvan plana ispitivanja) pokazuje stratificirani omjer rizika od 0,62 (95 % CI: 0,50 – 0,77; p-vrijednost jednostranog log-rang testa < 0,0001) kada se skupina CPB15+ usporedi sa skupinom CPP, uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 13,1 mjesec u skupini CPP te 19,1 mjesec u skupini CPB15+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u tablici 17. Ti rezultati pokazuju robusnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u tablici 16.

Tablica 17. Rezultati preživljenja bez progresije bolesti[1] prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja GOG-0218

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu[2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medijan PFS-a (mjeseci)	12,4	14,3	17,5
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	10,9	13,9
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medijan PFS-a (mjeseci)	9,5	10,4	12,8
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

[1]Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača sukladno protokolu GOG (nije izostavljen porast razine CA-125 ni terapija izvan plana ispitivanja prije progresije bolesti) prema podacima do 25. veljače 2010.
[2]Uz veliki rezidualni tumor.
[3]3,7 % ukupne populacije randomiziranih bolesnica bilo je u stadiju bolesti IIIB.
[4]U odnosu na kontrolnu skupinu.

BO17707 (ICON7)

BO17707 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje faze III, s dvije skupine, kojim se uspoređivao učinak dodavanja bevacizumaba terapiji karboplatinom i paklitakselom u bolesnica s epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom FIGO stadija I ili IIA (samo stupnja 3 ili s histologijom svijetlih stanica, n = 142) ili FIGO stadija IIB – IV (svih stupnjeva i svih histoloških tipova, n = 1386) nakon kirurškog zahvata (NCI-CTCAE v.3). U ovom se ispitivanju koristila verzija FIGO klasifikacije iz 1988. godine.

Bolesnice koje su prethodno liječene bevacizumabom ili sustavnom terapijom za liječenje raka jajnika (npr. kemoterapijom, terapijom monoklonskim protutijelom, inhibitorom tirozin kinaze ili hormonskom terapijom) ili radioterapijom abdomena ili zdjelice bile su isključene iz ispitivanja.

Ukupno je bilo randomizirano 1528 bolesnica u jednakim omjerima u sljedeće dvije skupine:

- skupina CP: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m^2) u 6 trotjednih ciklusa
- skupina CPB7.5: karboplatin (AUC 6) i paklitaksel (175 mg/m^2) tijekom 6 trotjednih ciklusa uz bevacizumab (7,5 mg/kg svaka 3 tjedna) do najviše 12 mjeseci (primjena bevacizumaba započela je u drugom ciklusu kemoterapije ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo manje od 4 tjedna ili u prvom ciklusu ako je od kirurškog zahvata do liječenja prošlo više od 4 tjedna).

Većina bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem bilo je bijele rase (96 %), medijan dobi u obje je skupine iznosio 57 godina, a 25 % bolesnica u svakoj skupini imalo je 65 ili više godina.
Približno 50 % bolesnica imalo je ECOG funkcionalni status 1, dok je 7 % bolesnica u svakoj skupini imalo ECOG status 2. Većina bolesnica imala je epitelni rak jajnika (87,7 %), nakon čega slijedi primarni peritonealni rak (6,9 %) i rak jajovoda (3,7 %) ili kombinaciju tih triju bolesti (1,7 %). Većina bolesnica bila je u FIGO stadiju III bolesti (68 % u obje skupine), nakon čega je najčešći bio

FIGO stadij IV (13 % odnosno 14 %), FIGO stadij II (10 % odnosno 11 %) te FIGO stadij I (9 % odnosno 7 %). U većine bolesnica u svakoj skupini (74 % odnosno 71 %) primarni su tumori na početku liječenja bili slabo diferencirani (stupnja 3). Incidencija svake histološke podvrste epitelnog raka jajnika bila je slična u obje skupine; 69 % bolesnica u svakoj skupini bolovalo je od seroznog adenokarcinoma.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST-u.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj – produljenje preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s bolesnicama liječenima samo kemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) u prvoj liniji liječenja, u bolesnica koje su dobivale 7,5 mg/kg bevacizumaba svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom te nastavile primati bevacizumab do najviše 18 ciklusa zabilježeno je statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u tablici 18.

Tablica 18. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje BO17707 (ICON7)

Preživljenje bez progresije bolesti		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medijan preživljenja bez progresije (mjeseci)[2]	16,9	19,3
Omjer hazarda [95 % CI][2]	0,86 [0,75; 0,98] (p-vrijednost = 0,0185)	
Objektivna stopa odgovora[1]		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Stopa odgovora	54,9 %	64,7 %
	(p-vrijednost = 0,0188)	
Ukupno preživljenje[3]		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medijan (mjeseci)	58,0	57,4
Omjer hazarda [95 % CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-vrijednost = 0,8910)	

[1]U bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.
[2]Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.
[3]Konačna analiza ukupnog preživljenja izvršena nakon što je umrlo 46,7 % bolesnica, prema podacima do 31. ožujka 2013.

Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača i na temelju podataka prikupljenih do 28. veljače 2010. pokazuje nestratificirani omjer rizika od 0,79 (95 % CI: 0,68 – 0,91; p-vrijednost dvostranog log-rang testa = 0,0010), uz medijan preživljenja bez progresije bolesti od 16,0 mjeseci u skupini CP te 18,3 mjeseca u skupini CPB7.5+.

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase sažeti su u tablici 19. Ti rezultati pokazuju robusnost analize preživljenja bez progresije bolesti koja je prikazana u tablici 18.

Tablica 19. Rezultati preživljenja bez progresije bolesti[1] prema stadiju bolesti i statusu smanjenja tumorske mase iz ispitivanja BO17707 (ICON7)

Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz optimalno smanjenu tumorsku masu[2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medijan PFS-a (mjeseci)	17,7	19,3
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,89 (0,74; 1,07)
Randomizirane bolesnice sa stadijem III bolesti uz suboptimalno smanjenu tumorsku masu[3]		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n= 140)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	16,9
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,67 (0,52; 0,87)
Randomizirane bolesnice sa stadijem IV bolesti		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,1	13,5
Omjer hazarda (95 % CI)[4]		0,74 (0,55; 1,01)

[1]Analiza preživljenja bez progresije bolesti po procjeni ispitivača, prema podacima do 30. studenog 2010.
[2]Uz veliki rezidualni tumor ili bez njega.
[3]5,8 % ukupne populacije randomiziranih bolesnica imalo je stadij bolesti IIIB.
[4]U odnosu na kontrolnu skupinu.

Rekurentni rak jajnika

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u liječenju recidiva epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka ispitivane su u trima ispitivanjima faze III (AVF4095g, MO22224 i GOG-0213) s različitim populacijama bolesnica i različitim kemoterapijskim protokolima.

- U ispitivanju AVF4095g ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom, nakon čega se bevacizumab primjenjivao sam, u bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka osjetljivih na platinu.
- U ispitivanju GOG-0213 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom, nakon čega se bevacizumab primjenjivao sam, u bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka osjetljivih na platinu.
- U ispitivanju MO22224 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom u bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka rezistentnih na platinu.

AVF4095g

Sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u liječenju bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka osjetljivih na platinu, koje nisu prethodno primale kemoterapiju za liječenje recidiva i nisu prethodno bile liječene bevacizumabom, ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (AVF4095g). U ovom se ispitivanju uspoređivao učinak na progresiju kod dodavanja bevacizumaba kemoterapiji karboplatinom i gemcitabinom i zatim nastavka primjene samo bevacizumaba u odnosu na terapiju samo karboplatinom i gemcitabinom.

U ispitivanje su uključene samo bolesnice s histološki potvrđenim karcinomom jajnika, primarnim peritonealnim karcinomom ili karcinomom jajovoda koji je recidivirao nakon > 6 mjeseci od kemoterapije utemeljene na platini, a koje nisu primale kemoterapiju za liječenje recidiva i nisu prethodno bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Ukupno je bilo randomizirano 484 bolesnica s mjerljivom bolešću u omjeru 1:1 da primaju:

- karboplatin (AUC 4, 1. dan) i gemcitabin (1000 mg/m^2 , 1. i 8. dan) uz placebo svaka 3 tjedna tijekom 6, a najviše 10 ciklusa, a zatim samo placebo (svaka 3 tjedna) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti, ili
- karboplatin (AUC 4, 1. dan) i gemcitabin (1000 mg/m^2 , 1. i 8. dan) uz bevacizumab (15 mg/kg, 1. dan) svaka 3 tjedna tijekom 6, a najviše 10 ciklusa, a zatim samo bevacizumab (15 mg/kg svaka 3 tjedna) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti po procjeni ispitivača prema RECIST-u 1.0. Dodatne mjere ishoda obuhvaćale su objektivni odgovor, trajanje odgovora, ukupno preživljenje i sigurnost primjene. Provedena je i neovisna procjena primarne mjere ishoda.

Rezultati ovog ispitivanja sažeti su u tablici 20.

Tablica 20. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja AVF4095g

Preživljenje bez progresije bolesti				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog povjerenstva	
	Placebo+ C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
Nije izostavljena terapija izvan plana ispitivanja				
Medijan PFS-a (mjeseci)	8,4	12,4	8,6	12,3
Omjer hazarda (95 % CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Izostavljena terapija izvan plana ispitivanja				
Medijan PFS-a (mjeseci)	8,4	12,4	8,6	12,3
Omjer hazarda (95 % CI)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stopa objektivnog odgovora				
	Procjena ispitivača		Procjena neovisnog povjerenstva	
	Placebo+ C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	bevacizumab + C/G (n = 242)
% bolesnika s objektivnim odgovorom	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje				
	Placebo+ C/G (n = 242)		bevacizumab + C/G (n = 242)	
Medijan OS-a (mjeseci)	32,9		33,6	
Omjer hazarda (95 % CI)	0,952 [0,771; 1,176]			

p-vrijednost	0,6479

Analize preživljenja bez progresije bolesti po podskupinama prema nastupu recidiva u odnosu na posljednju terapiju platinom sažete su u tablici 21.

Tablica 21. Preživljenje bez progresije bolesti prema vremenu od posljednje terapije platinom do recidiva

	Procjena ispitivača	
Vrijeme od posljednje terapije platinom do recidiva	**Placebo+ C/G (n = 242)**	**bevacizumab + C/G (n = 242)**
6 – 12 mjeseci (n = 202)		
Medijan	8,0	11,9
Omjer hazarda (95 % CI)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 mjeseci (n = 282)		
Medijan	9,7	12,4
Omjer hazarda (95 % CI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

U ispitivanju GOG-0213, randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III, ispitivale su se sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u liječenju bolesnica s recidivom epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu primale kemoterapiju za liječenje recidiva. Prethodna antiangiogena terapija nije bila isključni kriterij. U ovom se ispitivanju ocjenjivao učinak dodavanja bevacizumaba karboplatinu i paklitakselu i zatim nastavka primjene samo bevacizumaba do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti u odnosu na terapiju samo karboplatinom i paklitakselom.

Ukupno su 673 bolesnice bile randomizirane u jednakim udjelima u sljedeće dvije liječene skupine:
- skupina CP: karboplatin (AUC 5) i paklitaksel (175 mg/m^2 intravenski) svaka 3 tjedna tijekom 6, a najviše 8 ciklusa
- skupina CPB: karboplatin (AUC5) i paklitaksel (175 mg/m^2 intravenski) uz bevacizumab (15 mg/kg) svaka 3 tjedna tijekom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim samo bevacizumab (15 mg/kg svaka 3 tjedna) do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti.

Većina bolesnica i u skupini CP (80,4 %) i u skupini CPB (78,9 %) bila je bijele rase. Medijan dobi iznosio je 60,0 godina u skupini CP te 59,0 godina u skupini CPB. Većina je bolesnica (CP: 64,6 %; CPB: 68,8 %) bila u dobnoj skupini < 65 godina. Na početku ispitivanja većina bolesnica u obje liječene skupine imala je GOG funkcionalni status 0 (CP: 82,4 %; CPB: 80,7 %) ili 1 (CP: 16,7 %; CPB: 18,1 %). GOG funkcionalni status 2 na početku ispitivanja zabilježen je u 0,9 % bolesnica u skupini CP te u 1,2 % bolesnica u skupini CPB.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (OS). Glavna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Rezultati su prikazani u tablici 22.

Tablica 22. Rezultati djelotvornosti[1,2] za ispitivanje GOG-0213

Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljenje (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medijan OS-a (mjeseci)	37,3	42,6
Omjer hazarda (95 % CI) (eCRF)[a]	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-vrijednost	0,0447	
Omjer hazarda (95 % CI) (registracijski obrazac)[b]	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-vrijednost	0,0683	

Sekundarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Medijan PFS-a (mjeseci)	10,2	13,8
Omjer hazarda (95 % CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-vrijednost	< 0,0001	

[1]Završna analiza
[2]Ocjene tumora i procjene odgovora provodili su ispitivači na temelju GOG RECIST kriterija (Revidirana RECIST smjernica (verzija 1.1)). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).
[a]Omjer hazarda procjenjivao se Coxovim modelima proporcionalnog hazarda stratificiranima prema duljini razdoblja bez primjene platine prije uključivanja u ovo ispitivanje sukladno navodima u elektroničkim test-listama ispitanika (engl. *electronic case report form*, eCRF) i statusu sekundarnog smanjenja tumorske mase kirurškim putem: Da/Ne (Da = randomizirana za citoredukciju ili randomizirana za neprovođenje citoredukcije; Ne = nije pogodna ili nije pristala na citoredukciju).
[b]Stratificirano prema duljini razdoblja bez primjene liječenja prije uključivanja u ovo ispitivanje sukladno navodima u registracijskim obrascima i statusu Da/Ne sekundarnog smanjenja tumorske mase kirurškim putem.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj – produljenje ukupnog preživljenja. Liječenje bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom) tijekom 6, a najviše 8 ciklusa, a zatim bevacizumabom do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, dovelo je, kada su prikupljeni podaci iz elektroničkih test-lista ispitanica, do klinički važnog i statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja u usporedbi s liječenjem samo karboplatinom i paklitakselom.

MO22224

U ispitivanju MO22224 ocijenjene su djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje recidiva epitelnog raka jajnika, raka jajovoda ili primarnog peritonealnog raka rezistentnih na platinu. Ispitivanje je osmišljeno kao otvoreno, randomizirano ispitivanje faze III u dvije skupine, u kojem se ocjenjivala primjena bevacizumaba i kemoterapije (KT + BV) u odnosu na primjenu samo kemoterapije (KT).

U ispitivanje je bila uključena ukupno 361 bolesnica. Bolesnice su primale ili samo kemoterapiju (paklitaksel, topotekan ili pegilirani liposomalni doksorubicin (PLD)) ili kemoterapiju u kombinaciji s bevacizumabom:

skupina KT (samo kemoterapija):
- paklitaksel 80 mg/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije 1., 8., 15. i 22. dana svaka 4 tjedna
- topotekan 4 mg/m^2 u obliku 30-minutne intravenske infuzije 1., 8. i 15. dana svaka 4 tjedna. Alternativno se mogla primjenjivati doza od 1,25 mg/m^2 tijekom 30 minuta od 1. do 5. dana svaka 3 tjedna.
- PLD 40 mg/m^2 u obliku intravenske infuzije brzinom od 1 mg/min samo 1. dana svaka 4 tjedna. Nakon 1. ciklusa lijek se mogao primjenjivati u obliku jednosatne infuzije.

Skupina KT + BV (kemoterapija i bevacizumab):
- odabrana kemoterapija kombinirana je s bevacizumabom primijenjenim u dozi od 10 mg/kg intravenski svaka 2 tjedna (ili s bevacizumabom u dozi od 15 mg/kg svaka 3 tjedna ako se radilo o kombinaciji s topotekanom u dozi od 1,25 mg/m^2 od 1. do 5. dana svaka 3 tjedna).

Bolesnice koje su se mogle uključiti u ispitivanje imale su epitelni rak jajnika, rak jajovoda ili primarni peritonealni rak kod kojeg je došlo do progresije unutar < 6 mjeseci od prethodne terapije platinom, koja je obuhvaćala najmanje 4 ciklusa terapije platinom. Bolesnice su morale imati očekivan životni vijek od ≥ 12 tjedana i prethodno nisu smjele biti liječene radioterapijom zdjelice ili abdomena. Većina bolesnica imala je bolest stadija IIIC ili stadija IV prema FIGO klasifikaciji. Većina bolesnica u obje skupine imala je ECOG funkcionalni status (engl. *Performance Status*, PS) 0 (KT: 56,4 % u

odnosu prema KT + BV: 61,2 %). Postotak bolesnica s ECOG funkcionalnim statusom 1 odnosno ≥ 2 iznosio je 38,7 % odnosno 5,0 % u skupini koja je primala KT te 29,8 % odnosno 9,0 % u skupini koja je primala KT + BV. Podaci o rasi na raspolaganju su za 29,3 % bolesnica i gotovo sve su bile bijele rase. Medijan dobi bolesnica bio je 61,0 godinu (raspon 25 – 84 godine). Ukupno je 16 bolesnica (4,4 %) bilo starije od 75 godina. Ukupna stopa prekida ispitivanja zbog štetnih događaja iznosila je 8,8 % u skupini KT te 43,6 % u skupini KT + BV (uglavnom zbog štetnih događaja stupnja 2 – 3), a medijan vremena do prekida ispitivanja u skupini KT + BV bio je 5,2 mjeseca u usporedbi s 2,4 mjeseca u skupini KT. Stope prekida ispitivanja zbog štetnih događaja u podskupini bolesnica starijih od 65 godina iznosile su 8,8 % u skupini KT te 50,0 % u skupini KT + BV. Omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti iznosio je 0,47 (95 % CI: 0,35; 0,62) za podskupinu bolesnica mlađih od 65 godina, odnosno 0,45 (95 % CI: 0,31; 0,67) za podskupinu u dobi ≥ 65 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti, dok su sekundarne mjere ishoda obuhvaćale stopu objektivnog odgovora i ukupno preživljenje. Rezultati su prikazani u tablici 23.

Tablica 23. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MO22224

Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti*		
	KT (n = 182)	KT + BV (n = 179)
Medijan (mjeseci)	3,4	6,7
Omjer hazarda (95 % CI)	0,379 [0,296, 0,485]	
p-vrijednost	< 0,0001	
Sekundarne mjere ishoda		
Stopa objektivnog odgovora**		
	KT (n = 144)	KT + BV (n = 142)
% bolesnica s objektivnim odgovorom	18 (12,5 %)	40 (28,2 %)
p-vrijednost	0,0007	
Ukupno preživljenje (završna analiza)***		
	KT (n = 182)	KT + BV (n = 179)
Medijan OS-a (mjeseci)	13,3	16,6
Omjer hazarda (95 % CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-vrijednost	0,2711	

Sve analize prikazane u ovoj tablici su stratificirane.
*Završni dan prikupljanja podataka za primarnu analizu bio je 14. studenoga 2011.
**Randomizirane bolesnice s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.
***Završna analiza ukupnog preživljenja provedena je nakon što je umrlo 266 bolesnica, što predstavlja 73,7 % uključenih bolesnica.

Ispitivanje je postiglo svoj primarni cilj – produljenje preživljenja bez progresije bolesti. U usporedbi s bolesnicama koje su zbog recidiva bolesti rezistentnih na platinu liječene samo kemoterapijom (paklitaksel, topotekan ili PLD), bolesnice koje su primale bevacizumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna (ili 15 mg/kg svaka 3 tjedna ako se radilo o kombinaciji s topotekanom u dozi od 1,25 mg/m^2 od 1. do 5. dana svaka 3 tjedna) u kombinaciji s kemoterapijom i nastavile primati bevacizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti imale su statistički značajno poboljšano preživljenje bez progresije bolesti. Eksploracijske analize preživljenja bez progresije i ukupnog preživljenja prema kemoterapijskoj kohorti (paklitaksel, topotekan i PLD) sažete su u tablici 24.

Tablica 24. Eksploracijske analize preživljenja bez progresije i ukupnog preživljenja prema kemoterapijskoj kohorti

	KT	KT + BV
Paklitaksel	n = 115	
Medijan PFS-a (mjeseci)	3,9	9,2
Omjer hazarda (95 % CI)	0,47 [0,31, 0,72]	
Medijan OS-a (mjeseci)	13,2	22,4
Omjer hazarda (95 % CI)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotekan	n = 120	
Medijan PFS-a (mjeseci)	2,1	6,2
Omjer hazarda (95 % CI)	0,28 [0,18; 0,44]	
Medijan OS-a (mjeseci)	13,3	13,8
Omjer hazarda (95 % CI)	1,07 [0,70; 1,63]	
PLD	n = 126	
Medijan PFS-a (mjeseci)	3,5	5,1
Omjer hazarda (95 % CI)	0,53 [0,36; 0,77]	
Medijan OS-a (mjeseci)	14,1	13,7
Omjer hazarda (95 % CI)	0,91 [0,61; 1,35]	

Rak cerviksa

GOG-0240

Djelotvornost i sigurnost bevacizumaba u kombinaciji s kemoterapijom (paklitakselom i cisplatinom ili paklitakselom i topotekanom) u liječenju bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim karcinomom cerviksa ispitivane su u ispitivanju GOG-0240 – randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III s četiri skupine.

Ukupno su bile randomizirane 452 bolesnice za primanje jednog od sljedećih protokola:

- paklitaksel u dozi od 135 mg/m^2 intravenski tijekom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 2. dana, svaka 3 tjedna; ili
  paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 2. dana (svaka 3 tjedna); ili
  paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 1. dana (svaka 3 tjedna)

- paklitaksel u dozi od 135 mg/m^2 intravenski tijekom 24 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana (svaka 3 tjedna); ili
  paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 2. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 2. dana (svaka 3 tjedna); ili
  paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski tijekom 3 sata 1. dana i cisplatin u dozi od 50 mg/m^2 intravenski 1. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana (svaka 3 tjedna)

- paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski tijekom 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m^2 intravenski tijekom 30 minuta od 1. do 3. dana (svaka 3 tjedna)

- paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 intravenski 3 sata 1. dana i topotekan u dozi od 0,75 mg/m^2 intravenski tijekom 30 minuta od 1. do 3. dana plus bevacizumab u dozi od 15 mg/kg intravenski 1. dana (svaka 3 tjedna).

Bolesnice pogodne za uključivanje u ispitivanje imale su perzistentni, recidivirajući ili metastatski planocelularni karcinom, adenoplanocelularni karcinom ili adenokarcinom cerviksa koji nije odgovorio na kurativno liječenje kirurškim zahvatom i/ili radioterapijom i prethodno nisu bile liječene bevacizumabom ili drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.

Medijan dobi bio je 46,0 godina (raspon: 20 – 83) u skupini koja je primala samo kemoterapiju, a 48,0 godina (raspon: 22 – 85) u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab; 9,3 % bolesnica u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 7,5 % bolesnica u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab bilo je starije od 65 godina.

Od 452 bolesnice randomizirane na početku ispitivanja većina su bile bjelkinje (80,0 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 75,3 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab) te su većinom imale planocelularni karcinom (67,1 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 69,6 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab), perzistentnu/recidivirajuću bolest (83,6 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 82,8 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab), od 1 do 2 metastatska sijela (72,0 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 76,2 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab), zahvaćene limfne čvorove (50,2 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 56,4 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab) i interval bez liječenja platinom ≥ 6 mjeseci (72,5 % u skupini koja je primala samo kemoterapiju i 64,4 % u skupini koja je primala kemoterapiju + bevacizumab).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Sekundarne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti i stopu objektivnog odgovora. Rezultati primarne analize i analize nakon praćenja prikazani su prema terapiji bevacizumabom i prema ispitivanom liječenju u tablici 25 odnosno tablici 26.

Tablica 25. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje GOG-0240 prema terapiji bevacizumabom

	Kemoterapija (n = 225)	**Kemoterapija + bevacizumab (n = 227)**
Primarna mjera ishoda		
Ukupno preživljenje – primarna analiza[6]		
Medijan (mjeseci)[1]	12,9	16,8
Omjer hazarda [95 % CI]	0,74 [0,58; 0,94] (p-vrijednost[5] = 0,0132)	
Ukupno preživljenje – analiza nakon praćenja[7]		
Medijan (mjeseci)[1]	13,3	16,8
Omjer hazarda [95 % CI]	0,76 [0,62; 0,94] (p-vrijednost[5,8] = 0,0126)	
Sekundarne mjere ishoda		
Preživljenje bez progresije bolesti – primarna analiza[6]		
Medijan preživljenja bez progresije (mjeseci)[1]	6,0	8,3
Omjer hazarda [95 % CI]	0,66 [0,54; 0,81] (p-vrijednost[5] < 0,0001)	
Najbolji ukupni odgovor – primarna analiza[6]		
Bolesnice s odgovorom (stopa odgovora[2])	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95 % CI za stope odgovora[3]	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8 %; 52,1 %]
Razlika u stopama odgovora	11,60 %	
95 % CI za razliku u stopama odgovora[4]	[2,4 %; 20,8 %]	
p-vrijednost (hi-kvadrat test)	0,0117	

[1]Kaplan-Meierove procjene.
[2]Bolesnice i postotak bolesnica s najboljim ukupnim odgovorom koji uključuje potvrđeni djelomičan ili potpun odgovor; postotak izračunat na temelju bolesnica s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.

[3]95 % CI za binomski test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode.
[4]Približno 95 % CI za razliku između dviju stopa primjenom Hauck-Andersonove metode.
[5]Log-rank test (stratificirani).
[6]Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. prosinca 2012. i smatra se završnom analizom.
[7]Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. ožujka 2014.
[8]p-vrijednost navedena je samo u ilustrativne svrhe.

Tablica 26. Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje GOG-0240 prema ispitivanom liječenju

Usporedba liječenja	**Drugi čimbenik**	**Ukupno preživljenje – primarna analiza[1] Omjer hazarda (95 % CI)**	**Ukupno preživljenje – analiza nakon praćenja[2] Omjer hazarda (95 % CI)**
Bevacizumab u odnosu prema bez bevacizumaba	Cisplatin + paklitaksel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 u odnosu prema 14,3 mjeseci; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 u odnosu prema 15,0 mjeseci; p = 0,0584)
	Topotekan + paklitaksel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 u odnosu prema 11,9 mjeseci; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 u odnosu prema 12,0 mjeseci; p = 0,1342)
Topotekan + paklitaksel u odnosu prema cisplatin + paklitaksel	bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 u odnosu prema 17,5 mjeseci; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 u odnosu prema 17,5 mjeseci; p = 0,3769)
	bez bevacizumaba	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 u odnosu prema 14,3 mjeseci; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 u odnosu prema 15,0 mjeseci; p = 0,6267)

[1]Primarna analiza provedena je na temelju podataka prikupljenih do 12. prosinca 2012. i smatra se završnom analizom.
[2]Analiza nakon praćenja provedena je na temelju podataka prikupljenih do 7. ožujka 2014.; sve p-vrijednosti navedene su samo u ilustrativne svrhe.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama karcinoma dojke, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća (malih i nemalih stanica), karcinoma bubrega i bubrežne zdjelice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svjetlostaničnog sarkoma, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega), karcinoma jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), karcinoma jajovoda (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih stanica), peritonealnog karcinoma (izuzev blastoma i sarkoma) te karcinoma vrata i tijela uterusa.

Gliom visokog stupnja

Antitumorska aktivnost nije opažena u dva ranija ispitivanja među ukupno 30 djece starije od 3 godine s relapsnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti kada su liječena bevacizumabom i irinotekanom (CPT 11). Nema dovoljno informacija na temelju kojih bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost bevacizumaba u djece s novodijagnosticiranim gliomom visokog stupnja malignosti.

- U ispitivanju (PBTC-022) koje je uključivalo jednu skupinu, 18 djece s rekurentnim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti koji ne zahvaća pons (uključujući 8 s glioblastomom [stupnja IV prema WHO-u], 9 s anaplastičnim astrocitomom [stupnja III] i 1 s

anaplastičnim oligodendrogliomom [stupnja III]) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) u razmaku od 2 tjedna i zatim bevacizumabom u kombinaciji s CPT-11 (125 – 350 mg/m^2) jednom svaka dva tjedna do progresije bolesti. Nije bilo objektivnog (parcijalnog ili potpunog) radiološkog odgovora (kriterij po MacDonaldu). Toksičnost i nuspojave obuhvaćali su arterijsku hipertenziju i umor te ishemiju središnjega živčanog sustava s akutnim neurološkim deficitom.

- Retrospektivnim pregledom u jednoj ustanovi, 12 uzastopne djece (od 2005. do 2008.) s relapsirajućim ili progresivnim gliomom visokog stupnja malignosti (3 stupnja IV prema WHO-u, 9 stupnja III) liječeno je bevacizumabom (10 mg/kg) i irinotekanom (125 mg/m^2) svaka 2 tjedna. Potpunog odgovora na liječenje nije bilo, a dobivena su 2 parcijalna odgovora (kriterij prema MacDonaldu).

U randomiziranom ispitivanju faze II (BO25041) ukupno je 121 bolesnik u dobi od ≥ 3 godine do < 18 godina s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja bio liječen poslijeoperacijskom radioterapijom (RT) i adjuvantnim temozolomidom (T) u kombinaciji s bevacizumabom i bez njega: 10 mg/kg svaka 2 tjedna intravenski.

Ispitivanje nije postiglo primarnu mjeru ishoda, tj. nije pokazalo značajno poboljšanje preživljenja bez događaja (prema ocjeni središnjeg povjerenstva za radiološku ocjenu) u skupini koja je uz RT/T primala i bevacizumab u odnosu na onu koja je primala samo RT/T (HR = 1,44; 95 % CI: 0,90; 2,30). Ti su rezultati bili u skladu s onima iz različitih analiza osjetljivosti te u klinički značajnim podskupinama. Rezultati za sve sekundarne mjere ishoda (preživljenje bez događaja prema ocjeni ispitivača te ukupna stopa odgovora i ukupno preživljenje) bili su dosljedni u smislu da nisu pokazivali poboljšanje povezano s dodavanjem bevacizumaba kombinaciji RT/T u odnosu na skupinu koja je primala samo RT/T.

U ispitivanju BO25041, dodavanje bevacizumaba kombinaciji RT/T nije pokazalo kliničku korist u 60 ocjenjive djece s novodijagnosticiranim supratentorijalnim ili infratentorijalnim cerebelarnim ili pedunkularnim gliomom visokog stupnja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sarkom mekog tkiva

U randomiziranom ispitivanju faze II (BO20924) ukupno su 154 bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina s novodijagnosticiranim metastatskim rabdomiosarkomom ili sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom bila liječena standardnom terapijom (uvodno liječenje režimom IVADO/IVA +/- lokalna terapija, a zatim terapija održavanja vinorelbinom i ciklofosfamidom) uz bevacizumab (2,5 mg/kg/tjedan) ili bez njega, a liječenje je ukupno trajalo približno 18 mjeseci. U trenutku završne primarne analize, za primarnu mjeru ishoda – preživljenje bez događaja prema ocjeni neovisnog središnjeg povjerenstva – nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih skupina, uz HR 0,93 (95 % CI: 0,61; 1.41; p-vrijednost 0,72). Prema ocjeni neovisnog središnjeg povjerenstva, razlika u ukupnoj stopi odgovora između dviju liječenih skupina iznosila je 18 % (CI: 0,6 %, 35,3 %) u malobrojnih bolesnika koji su na početku ispitivanja imali tumor koji se mogao ocijeniti te potvrđen odgovor prije nego što su primili bilo koju lokalnu terapiju: 27/75 bolesnika (36,0 %; 95 % CI: 25,2 %, 47,9 %) u skupini liječenoj kemoterapijom te 34/63 bolesnika (54,0 %; 95 % CI: 40,9 %, 66,6 %) u skupini koja je primala bevacizumab + kemoterapiju. Završna analiza podataka o ukupnom preživljenju (OS) nije pokazala značajnu kliničku korist od dodavanja bevacizumaba kemoterapiji u ovoj populaciji bolesnika.

U kliničkom ispitivanju BO20924, dodavanje bevacizumaba standardnoj terapiji nije pokazalo kliničku korist kod 71 pedijatrijskog bolesnika kojeg se moglo ocijeniti (u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina) s metastatskim rabdomiosarkomom i sarkomom mekog tkiva koji nije rabdomiosarkom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj uporabi).

Incidencija štetnih događaja, uključujući štetne događaje stupnja ≥ 3 i ozbiljne štetne događaje, bila je slična u obje liječene skupine. Niti u jednoj skupini nisu nastupili štetni događaji koji bi doveli do

smrti; svi smrtni ishodi pripisani su progresiji bolesti. Čini se da ova pedijatrijska populacija dobro podnosi dodavanje bevacizumaba multimodalnom standardnom liječenju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dostupni su farmakokinetički podaci o bevacizumabu iz deset kliničkih ispitivanja u bolesnika sa solidnim tumorima. U svim je kliničkim ispitivanjima bevacizumab primijenjen u obliku intravenske infuzije. Brzina infuzije ovisila je o podnošljivosti, a početna infuzija trajala je 90 minuta. Farmakokinetika bevacizumaba bila je linearna pri dozama od 1 do 10 mg/kg.

Distribucija

Karakteristična vrijednost za volumen središnjeg odjeljka (Vc) bila je 2,73 l za žene i 3,28 l za muškarce, što je u rasponu opisanom za IgG i druga monoklonska protutijela. Kod istodobne primjene bevacizumaba i antineoplastičkih lijekova, karakteristična vrijednost volumena perifernog odjeljka (Vp) iznosila je 1,69 l za žene i 2,35 l za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći Vc (+ 20 %) od žena.

Biotransformacija

Procjena metabolizma bevacizumaba u kunića nakon jednokratne intravenske doze 125I-bevacizumaba pokazala je da je njegov metabolički profil sličan onome kakav bi se očekivao od prirodne molekule IgG-a koja ne vezuje VEGF. Metabolizam i eliminacija bevacizumaba slični su endogenom IgG-u, tj. primarno se odvijaju putem proteolitičkog katabolizma u čitavom tijelu, uključujući endotelne stanice, te se primarno ne oslanjaju na eliminaciju putem bubrega i jetre. Vezivanje IgG-a na FcRn receptor rezultira zaštitom od staničnog metabolizma i dugim terminalnim poluvijekom.

Eliminacija

Vrijednost klirensa iznosi u prosjeku 0,188 l dnevno za žene i 0,220 l dnevno za muškarce. Uz korekciju s obzirom na tjelesnu težinu, muškarci su imali veći klirens bevacizumaba (+ 17 %) od žena. Prema modelu s dva odjeljka, poluvrijeme eliminacije u tipične bolesnice iznosi 18 dana, a u tipičnog bolesnika 20 dana.

Općenito, niske vrijednosti albumina i visoko tumorsko opterećenje pokazuju težinu bolesti. U usporedbi s tipičnim bolesnikom s medijanom vrijednosti albumina i tumorskog opterećenja, klirens bevacizumaba bio je oko 30 % brži u bolesnika s niskom koncentracijom serumskog albumina i 7 % brži u ispitanika s visokim tumorskim opterećenjem.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika analizirana je populacijska farmakokinetika kako bi se procijenili učinci demografskih karakteristika. U odraslih rezultati nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici bevacizumaba s obzirom na dob.

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da bubrezi nisu glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom na to da jetra nije glavni organ metaboliziranja i izlučivanja bevacizumaba, nisu provedena ispitivanja farmakokinetike bevacizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika bevacizumaba ispitana je u 152 djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (od 7 mjeseci do 21 godine; od 5,9 do 125 kg) u 4 klinička ispitivanja uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modela. Farmakokinetički podaci pokazuju da su klirens i volumen distribucije bevacizumaba u pedijatrijskih i mlađih odraslih bolesnika usporedivi kada se normaliziraju za tjelesnu težinu, uz trend smanjenja izloženosti sa smanjenjem tjelesne težine. Kada se uzela u obzir tjelesna težina, dob nije bila povezana s farmakokinetikom bevacizumaba.

Farmakokinetika bevacizumaba dobro je okarakterizirana pedijatrijskim populacijskim farmakokinetičkim modelom za 70 bolesnika u ispitivanju BO20924 (1,4 – 17,6 godina; 11,6 – 77,5 kg) te 59 bolesnika u ispitivanju BO25041 (1 – 17 godina; 11,2 – 82,3 kg). U ispitivanju BO20924 izloženost bevacizumabu načelno je bila niža nego u tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U ispitivanju BO25041 izloženost bevacizumabu bila je slična onoj u tipičnog odraslog bolesnika pri istoj dozi. U oba se ispitivanja izloženost bevacizumabu obično smanjivala sa smanjenjem tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na makaki majmunima u trajanju od najdulje 26 tjedana, u mladih životinja s otvorenim epifiznim pločama opažena je epifizna displazija, pri čemu su prosječne koncentracije bevacizumaba u serumu bile niže od očekivanih prosječnih terapijskih koncentracija u serumu u ljudi. U kunića se pokazalo da bevacizumab inhibira zacjeljivanje rana pri dozama nižima od predložene kliničke doze. Učinci na zacjeljivanje rana bili su potpuno reverzibilni.

Nisu provedena istraživanja kojima bi se ocijenio mutageni i kancerogeni potencijal bevacizumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kako bi se procijenio učinak na plodnost. Može se, međutim, očekivati nepovoljan utjecaj na plodnost žena jer su ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama pokazala inhibiciju sazrijevanja folikula u jajnicima i smanjenje/odsutnost žutog tijela te s time povezano smanjenje mase jajnika i maternice kao i smanjenje broja menstrualnih ciklusa.

Bevacizumab se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u istraživanju provedenom na kunićima. Opaženo je smanjenje tjelesne težine majke i fetusa, povećan broj fetalnih resorpcija i veća incidencija specifičnih ukupnih i koštanih deformacija fetusa. Štetni ishodi za fetus opaženi su pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je najniža doza rezultirala prosječnim koncentracijama u serumu otprilike 3 puta većima od onih u ljudi koji su primali 5 mg/kg svaka 2 tjedna. Informacije o malformacijama fetusa primijećenima nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u dijelu 4.6 te u dijelu 4.8.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Trehaloza dihidrat
Natrijev dihidrogenfosfat hidrat
Natrijev hidrogenfosfat
Polisorbat 20 (E 432)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Razgradnja bevacizumaba ovisna o koncentraciji primijećena je pri razrjeđivanju otopinama glukoze (5 %).

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

36 mjeseci

Razrijeđeni lijek

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i još dodatnih 48 sati na temperaturi ne višoj od 30 °C u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uvjete čuvanja do primjene lijeka odgovoran je korisnik te ono obično ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutilna guma) sadrži 100 mg bevacizumaba.
16 ml otopine u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutilna guma) sadrži 400 mg bevacizumaba.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica se ne smije tresti.

Alymsys mora pripremiti zdravstveni radnik u aseptičnim uvjetima kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine. Za pripremu lijeka Alymsys moraju se upotrijebiti sterilna igla i štrcaljka.

Treba izvući potrebnu količinu bevacizumaba i razrijediti je otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju do volumena potrebnog za primjenu. Krajnja koncentracija otopine s bevacizumabom treba biti unutar raspona od 1,4 mg/ml do 16,5 mg/ml. U većini slučajeva potrebna količina lijeka Alymsys se može razrijediti otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju do ukupnog volumena od 100 ml.

Nisu opažene nekompatibilnosti između lijeka Alymsys i polivinilkloridnih ili poliolefinskih vrećica ili kompleta za infuziju.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno provjeriti na eventualnu prisutnost čestica i promjenu boje.

Alymsys je namijenjen samo za jednokratnu primjenu jer ne sadrži konzervanse. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. siječnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španjolska

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires, Argentina

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bevacizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica koncentrata sadrži 100 mg bevacizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Trehaloza dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica s 4 ml
100 mg/4 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1509/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Alymsys 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bevacizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica koncentrata sadrži 400 mg bevacizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Trehaloza-dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica sa 16 ml
400 mg/16 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1509/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Alymsys 25 mg/ml sterilni koncentrat
bevacizumab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

400 mg/16 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Alymsys 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bevacizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Alymsys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Alymsys
3. Kako primjenjivati Alymsys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alymsys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Alymsys i za što se koristi

Alymsys sadrži djelatnu tvar bevacizumab, koji je humanizirano monoklonsko protutijelo (vrsta proteina kojeg normalno stvara imunološki sustav kako bi pomogao u obrani organizma od infekcija i raka). Bevacizumab se selektivno veže na protein koji se zove ljudski krvožilni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), a nalazi se na ovojnici krvnih i limfnih žila u tijelu. Protein VEGF uzrokuje rast krvnih žila u tumoru, koje opskrbljuju tumor hranjivim tvarima i kisikom. Kada se bevacizumab veže na VEGF, rast tumora se onemogućuje jer je blokiran rast krvnih žila koje tumoru dovode hranjive tvari i kisik.

Alymsys je lijek koji se koristi za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom debelog crijeva, tj. kolona ili rektuma. Alymsys će se davati u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži lijek na bazi fluoropirimidina.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom dojke. Kada se koristi za bolesnike s rakom dojke, primjenjuje se uz kemoterapiju lijekovima paklitakselom ili kapecitabinom.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica. Alymsys će se davati zajedno s kemoterapijom koja sadrži platinu.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica kada stanice raka imaju specifične mutacije proteina koji se zove receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Alymsys će se primjenjivati u kombinaciji s erlotinibom.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega. Kada se koristi za bolesnike s rakom bubrega, primjenjuje se zajedno s drugim lijekom koji se zove interferon.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnica s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom. Kada se koristi za bolesnice s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, primjenjuje se u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Kada se koristi za odrasle bolesnice s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom u kojih se bolest vratila najmanje 6 mjeseci nakon posljednje primjene kemoterapije koja je sadržavala platinu, Alymsys će se davati u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom ili karboplatinom i paklitakselom.

Kada se koristi za odrasle bolesnice s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, rakom jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom u kojih se bolest vratila manje od 6 mjeseci nakon posljednje primjene kemoterapije koja je sadržavala platinu, Alymsys će se davati u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

Alymsys se koristi i za liječenje odraslih bolesnica s perzistentnim, recidivirajućim ili metastatskim rakom vrata maternice. Alymsys će se davati u kombinaciji s paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, paklitakselom i topotekanom u bolesnica koje ne mogu primiti terapiju platinom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Alymsys

Nemojte primjenjivati Alymsys
- ako ste alergični na bevacizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proizvode stanica jajnika kineskog hrčka ili druga rekombinantna ljudska ili humanizirana protutijela
- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Alymsys:

- Alymsys može povećati rizik od napuknuća u stijenci crijeva. Ako bolujete od stanja koja uzrokuju upale u trbuhu (npr. divertikulitis, želučani vrijed, kolitis povezan s kemoterapijom), porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

- Alymsys može povećati rizik od stvaranja neuobičajenog spoja ili prolaza između dvaju organa ili krvnih žila. Rizik od stvaranja spojeva između rodnice i bilo kojeg dijela probavnog sustava može biti veći ako imate perzistentni, recidivirajući ili metastatski rak vrata maternice.

- Alymsys može povećati rizik od krvarenja ili problema sa zacjeljivanjem rana poslije operacije. Ako se spremate na operaciju, ako ste imali veći kirurški zahvat u posljednjih 28 dana ili ako imate ranu nakon operacije koja još nije zacijelila, ne biste smjeli primati ovaj lijek.

- Alymsys može povećati rizik od razvoja ozbiljnih infekcija kože ili dubljih potkožnih slojeva, osobito ako ste imali napuknuća u stijenci crijeva ili probleme sa zacjeljivanjem rana.

- Alymsys može povećati učestalost visokog krvnog tlaka. Ako imate visok krvni tlak koji nije dobro reguliran lijekovima, posavjetujte se sa svojim liječnikom jer je važno osigurati da Vam je krvni tlak reguliran prije početka liječenja lijekom Alymsys.

- Ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.

- Alymsys povećava rizik od pojave proteina u mokraći, posebno ako već imate visok krvni tlak.

- Rizik od nastanka krvnih ugrušaka u arterijama (vrsta krvnih žila) može se povećati ako ste stariji od 65 godina, ako imate šećernu bolest ili ako ste u prošlosti imali krvne ugruške u arterijama. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom jer krvni ugrušci mogu izazvati srčani i moždani udar.

- Alymsys može povećati i rizik od nastanka krvnih ugrušaka u venama (vrsta krvnih žila).

- Alymsys može izazvati krvarenje, naročito ono povezano s tumorom. Molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom ako Vi ili netko u Vašoj obitelji pati od problema s krvarenjem ili ako iz bilo kojeg razloga uzimate lijekove protiv zgrušavanja krvi.

- Alymsys može izazvati krvarenje u mozgu ili oko njega. Molimo porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom ako imate rak koji je metastazirao u mozak.

- Alymsys može povećati rizik od krvarenja u plućima, uključujući iskašljavanje krvi ili krvavi ispljuvak. Molimo porazgovarajte sa svojim liječnikom ako ste već primijetili te simptome.

- Alymsys može povećati rizik od slabljenja srca. Važno je da Vaš liječnik zna ako ste ikada primili antracikline (na primjer doksorubicin, posebnu vrstu kemoterapije koja se koristi za liječenje nekih vrsta raka) ili ste liječeni zračenjem prsnog koša, ili ako imate srčanu bolest.

- Alymsys može izazvati infekcije i smanjenje broja neutrofila (vrsta krvnih stanica koja je važna u zaštiti od bakterija).

- Alymsys može prouzročiti reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktički šok) i/ili infuzijske reakcije (reakcije povezane s injiciranjem lijeka). Molimo obavijestite svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije imali tegobe nakon primanja injekcije, poput omaglice / osjećaja nesvjestice, nedostatka zraka, oticanja ili osipa kože.

- Liječenje lijekom Alymsys povezano je s rijetkom neurološkom nuspojavom koju nazivamo sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije. Ako imate glavobolju, promjene vida, smeteni ste ili imate konvulzije s povišenim krvnim tlakom ili bez njega, molimo obratite se svojem liječniku.

- U bolesnika mlađih od 18 godina prijavljeno je odumiranje koštanog tkiva (osteonekroza) u drugim kostima osim čeljusti kada su liječeni lijekom Alymsys. Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, otekline ili ranice u usnoj šupljini, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba mogu biti znakovi i simptomi oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza). Ako osjetite bilo što od navedenog, odmah o tome obavijestite svojeg liječnika i stomatologa.

Molimo posavjetujte se s liječnikom čak i ako se nešto od prethodno navedenog odnosilo na Vas samo u prošlosti.
Prije nego primite Alymsys ili tijekom liječenja lijekom Alymsys:
- ako osjećate ili ste osjećali bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, ako imate otekline ili ranice u usnoj šupljini, ako osjećate utrnulost ili težinu u čeljusti, ili Vam se klima zub, odmah obavijestite svojeg liječnika i stomatologa
- ako se morate podvrgnuti invazivnom stomatološkom postupku ili operaciji zuba, recite stomatologu da se liječite lijekom Alymsys, a naročito ako primate ili ste primali injekcije bisfosfonata u krvnu žilu.

Možda će Vam biti preporučeno da prije početka liječenja lijekom Alymsys obavite stomatološki pregled.

Alymsys je razvijen i proizveden za liječenje raka primjenom u krvotok. Nije razvijen niti proizveden za primjenu injekcijom u oko. Stoga nije ni odobren za primjenu na taj način. Kada se Alymsys injicira izravno u oko (neodobrena primjena), mogu se javiti sljedeće nuspojave:
- infekcija ili upala očne jabučice
- crvenilo oka, male čestice ili mrlje u vidnom polju (plutajuće čestice), bol u oku
- pojava bljeskanja u vidnom polju s plutajućim česticama, koje napreduje do djelomičnog gubitka vida
- povišen očni tlak
- krvarenje u oku.

Djeca i adolescenti
Alymsys se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer sigurnost i korist liječenja nisu ustanovljeni u toj populaciji bolesnika.

Drugi lijekovi i Alymsys
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kombinacija lijeka Alymsys i drugog lijeka koji se zove sunitinib-malat (propisuje se za liječenje raka bubrega i raka probavnog sustava) može izazvati teške nuspojave. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom kako biste bili sigurni da nećete primati tu kombinaciju lijekova.

Obavijestite svojeg liječnika ako primate terapiju koja se temelji na platini ili taksanima za liječenje raka pluća ili metastatskog raka dojke. Ovi lijekovi u kombinaciji s lijekom Alymsys mogu povećati rizik od teških nuspojava.

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primali ili sada primate terapiju zračenjem.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ne smijete koristiti ovaj lijek ako ste trudni. Alymsys može naškoditi nerođenom djetetu jer može zaustaviti stvaranje novih krvnih žila. Liječnik bi Vas trebao savjetovati o uporabi kontracepcije tijekom liječenja lijekom Alymsys i najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Alymsys.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete dojiti dijete tijekom liječenja lijekom Alymsys i još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Alymsys jer ovaj lijek može utjecati na rast i razvoj djeteta.

Alymsys može štetno djelovati na plodnost žena. Za više informacija molimo obratite se svojem liječniku.

U žena u predmenopauzi (žena koje imaju menstrualni ciklus) mjesečnica može postati neredovita ili čak izostati te se može smanjiti njihova plodnost. Namjeravate li imati djece, o tome razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego započnete liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije se pokazalo da Alymsys smanjuje sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima i strojevima. Međutim, pri primjeni lijeka Alymsys prijavljene su pospanost i nesvjestica. Ako primijetite simptome koji Vam utječu na vid, koncentraciju ili sposobnost reakcije, nemojte voziti ni raditi sa strojevima dok simptomi ne prestanu.

Alymsys sadrži natrij i polisorbat 20
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1,6 mg polisorbata 20 po bočici od 100 mg/4 ml i 6,4 mg po bočici od 400 mg/16 ml, što odgovara količini od 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.
Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Alymsys

Doziranje i učestalost primjene
Potrebna doza lijeka Alymsys ovisi o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti raka koji se liječi. Preporučena doza je 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ili 15 mg po kilogramu tjelesne težine. Liječnik će propisati dozu lijeka Alymsys koja je primjerena za Vas. Alymsys ćete primati jedanput svaka 2 ili 3 tjedna. Broj infuzija

koje ćete primiti ovisit će o odgovoru na liječenje. Trebali biste nastaviti primati ovaj lijek sve dok Alymsys uspješno sprječava rast tumora. O tome ćete podrobnije razgovarati s liječnikom.

Način i put primjene
Bočica se ne smije tresti. Alymsys je koncentrat za otopinu za infuziju. Ovisno o dozi koja Vam je propisana, dio sadržaja ili cijeli sadržaj bočice lijeka Alymsys bit će prije primjene razrijeđen otopinom natrijevog klorida. Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam tu razrijeđenu otopinu lijeka Alymsys infuzijom u venu (kapanjem u venu). Prvu ćete infuziju primati tijekom 90 minuta. Ako je dobro podnesete, druga infuzija može trajati 60 minuta. Kasnije infuzije mogu trajati 30 minuta.

Primjenu lijeka Alymsys treba privremeno prekinuti
- u slučaju izrazitog povišenja krvnog tlaka koje je potrebno liječiti lijekovima za krvni tlak,
- u slučaju problema sa zacjeljivanjem rana nakon operacije,
- u slučaju planirane operacije.

Primjenu lijeka Alymsys treba trajno obustaviti
- u slučaju izrazito povišenog krvnog tlaka koji se ne može kontrolirati lijekovima ili naglog značajnog povišenja krvnog tlaka,
- u slučaju pojave proteina u mokraći i oticanja tijela,
- u slučaju napuknuća u stijenci crijeva,
- u slučaju pojave neuobičajenog spoja ili kanala između dušnika i jednjaka, između unutarnjih organa i kože, između rodnice i bilo kojeg dijela probavnog sustava ili između drugih tkiva koja inače nisu povezana (fistula), a koje Vaš liječnik smatra teškim,
- u slučaju ozbiljne infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva,
- u slučaju krvnog ugruška u arterijama,
- u slučaju krvnog ugruška u venama u plućima,
- u slučaju bilo kojeg teškog krvarenja.

Ako primite više lijeka Alymsys nego što ste trebali,
- možete dobiti jaku migrenu. Ako se to dogodi, morate se odmah obratiti liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste propustili dozu lijeka Alymsys,
- Vaš će liječnik odlučiti kada trebate dobiti sljedeću dozu lijeka Alymsys. Porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Ako se prestanete liječiti lijekom Alymsys
Prekidom liječenja lijekom Alymsys može prestati njegov učinak na rast tumora. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Alymsys bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže navedene nuspojave uočene su kada se Alymsys primjenjivao zajedno s kemoterapijom. To ne mora značiti da su te nuspojave uzrokovane isključivo lijekom Alymsys.

Alergijske reakcije
Ako razvijete alergijsku reakciju, odmah o tome obavijestite liječnika ili člana medicinskog osoblja. Znakovi mogu obuhvaćati otežano disanje ili bol u prsima. Također se mogu javiti crvenilo ili crvenilo uz osjećaj vrućine ili osip kože, zimica i tresavica, mučnina ili povraćanje, oticanje, ošamućenost, ubrzani otkucaji srca i gubitak svijesti..

Ako imate bilo koju od niže navedenih nuspojava, morate odmah potražiti pomoć.

Teške nuspojave koje mogu biti **vrlo česte** (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) uključuju:
- visok krvni tlak
- osjećaj utrnulosti ili trnce u šakama ili stopalima
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući bijele krvne stanice koje pomažu u borbi protiv infekcije (može biti praćeno vrućicom) i stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi
- osjećaj slabosti i gubitak energije
- umor
- proljev, mučninu, povraćanje i bol u trbuhu.

Teške nuspojave koje mogu biti **česte** (javljaju se u do 1 do na 10 osoba) uključuju:
- puknuće crijeva
- krvarenje, uključujući krvarenje u plućima u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica
- začepljenje arterija zbog krvnog ugruška
- začepljenje vena zbog krvnog ugruška
- začepljenje krvnih žila u plućima zbog krvnog ugruška
- začepljenje vena nogu zbog krvnog ugruška
- zatajenje srca
- probleme sa zacjeljivanjem rana nakon operacije
- crvenilo, ljuštenje, osjetljivost, bol ili plikove na prstima ili stopalima
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- nedostatak energije
- poremećaj želuca i crijeva
- bol u mišićima i zglobovima, slabost mišića
- suhoću usta uz osjećaj žeđi i/ili smanjenu količinu mokraće ili tamniju mokraću
- upalu sluznice usta i crijeva, pluća i dišnih putova, spolnog i mokraćnog sustava
- ranice u ustima i jednjaku koje mogu biti bolne i uzrokovati poteškoće pri gutanju
- bol, uključujući glavobolju, bol u leđima i bol u zdjelici i području anusa
- lokalizirano nakupljanje gnoja
- infekcije, a osobito infekcije krvi ili mokraćnog mjehura
- smanjen dotok krvi u mozak ili moždani udar
- pospanost
- krvarenje iz nosa
- ubrzane otkucaje srca (puls)
- zastoj rada crijeva
- poremećen nalaz mokraće (proteini u mokraći)
- nedostatak zraka ili nisku razinu kisika u krvi
- infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva
- fistula: neuobičajen spoj u obliku cjevčice između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva koja inače nisu povezana, uključujući spojeve između rodnice i crijeva u bolesnica s rakom vrata maternice,
- alergijske reakcije (znakovi mogu uključivati otežano disanje, crvenilo lica, osip, nizak ili visok krvni tlak, niske razine kisika u krvi, bol u prsištu ili mučninu/povraćanje).

Teške nuspojave koje mogu biti **rijetke** (javljaju se u do 1 na 1000 osoba) uključuju:
- naglu, tešku alergijsku reakciju spopraćenu otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti (anafilaktički šok).

Teške nuspojave **nepoznate** učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) uključuju:
- ozbiljne infekcije kože ili dubljih potkožnih slojeva, osobito ako ste imali napuknuća u stijenci crijeva ili probleme sa zacjeljivanjem rana,
- negativan učinak na plodnost žena (dodatne preporuke pogledajte u odlomcima iza popisa

nuspojava)
- moždani poremećaj čiji simptomi mogu biti konvulzije (napadaji nalik epileptičkim napadajima), glavobolja, smetenost i promjene vida (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- simptomi koji upućuju na promjene u normalnom radu mozga (glavobolje, promjene vida, smetenost ili konvulzije) i visok krvni tlak
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterija)
- začepljenje vrlo malih krvnih žila u bubregu
- abnormalno visok krvni tlak u krvnim žilama pluća zbog čega desna strana srca mora raditi više nego inače
- otvor u nosnom septumu – koštanoj pregradi između nosnica
- napuknuće želuca ili crijeva
- otvorena rana ili napuknuće u stijenci želuca ili tankog crijeva (znakovi mogu biti bol u trbuhu,osjećaj napuhnutosti, crna katranasta stolica ili krv u stolici te krv kod povraćanja)
- krvarenje iz donjeg dijela debelog crijeva
- oštećenja zubnog mesa s izloženom čeljusnom kosti koja ne zarastaju i mogu biti povezana s boli i upalom okolnog tkiva (dodatne preporuke pogledajte u odlomcima iza popisa nuspojava)
- napuknuće žučnog mjehura (simptomi i znakovi mogu uključivati bol u trbuhu, vrućicu te mučninu i povraćanje).

Ako imate bilo koju od niže navedenih nuspojava, morate što prije potražiti pomoć.

Vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) nuspojave koje nisu teške uključuju:
- zatvor
- gubitak teka
- vrućicu
- probleme s očima (uključujući pojačano stvaranje suza)
- promjene govora
- promjene osjeta okusa
- curenje iz nosa
- suhu kožu, perutanje i upalu kože, promjenu boje kože
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje iz nosa.

Česte (javljaju se u do 1 do na 10 osoba) nuspojave koje nisu bile teške uključuju:
- promjene glasa i promuklost.

Bolesnici stariji od 65 godina imaju povećani rizik od sljedećih nuspojava:
- krvni ugrušci u arterijama koji mogu izazvati moždani ili srčani udar
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica i stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi
- proljev
- mučnina
- glavobolja
- umor
- visok krvni tlak.

Alymsys može uzrokovati i promjene u rezultatima laboratorijskih testova na koje Vas šalje liječnik. One uključuju: smanjen broj bijelih krvnih stanica, naročito neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže u zaštiti od infekcija); prisutnost proteina u mokraći, smanjenu razinu kalija, natrija ili fosfora (mineral) u krvi, povišenu razinu šećera u krvi, povišenu razinu alkalne fosfataze (enzim), povišenu serumsku razinu kreatinina (protein čija se razina određuje krvnom pretragom kako bi se utvrdilo kako Vam rade bubrezi), smanjenu razinu hemoglobina (nalazi se u crvenim krvnim stanicama koje prenose kisik), koja može biti ozbiljna.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Alymsys

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopine za infuziju moraju se upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, za trajanje i uvjete čuvanja do primjene lijeka odgovoran je korisnik te ono obično ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je infuzijska otopina pripremljena u sterilnim uvjetima. Ako je razrjeđivanje provedeno u sterilnim uvjetima, Alymsys je stabilan tijekom razdoblja od 30 dana nakon razrjeđivanja ako se čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C i do 48 sati nakon razrjeđivanja ako se čuva na temperaturi koja nije viša od 30 °C.

Alymsys se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Alymsys sadrži
- Djelatna tvar je bevacizumab. Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg bevacizumaba, što odgovara od 1,4 do 16,5 mg/ml kada se razrijedi sukladno preporuci.
- Jedna bočica od 4 ml sadrži 100 mg bevacizumaba, što odgovara 1,4 mg/ml kada se razrijedi sukladno preporuci.
- Jedna bočica od 16 ml sadrži 400 mg bevacizumaba, što odgovara 16,5 mg/ml kada se razrijedi sukladno preporuci.
- Drugi sastojci su trehaloza dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, polisorbat 20 (E 432) i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Alymsys sadrži natrij i polisorbat 20”).

Kako Alymsys izgleda i sadržaj pakiranja
Alymsys je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Koncentrat je bezbojna do žućkasta ili smećkasta opalescentna tekućina u staklenoj bočici s gumenim čepom. Jedna bočica sadrži 100 mg bevacizumaba u 4 ml otopine ili 400 mg bevacizumaba u 16 ml otopine. Jedno pakiranje lijeka Alymsys sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Španjolska

Proizvođač
GH GENHELIX S.A.

Parque Tecnológico de León
Edifício GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

България
Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Ελλάδα
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

España
Cipla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France
Mabxience Research SL
Tél: +34 917 711 500

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

Luxembourg/Luxemburg
Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich
G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631

Κύπρος
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Suomi/Finland
Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu